

**Untersuchungen
zur Proliferationskinetik
maligner Melanome
des Menschen**

Georg Enthammer

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Strahlenbiologischen Institut der Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. O. Hug

und aus der Dermatologischen Universitätsklinik
München

Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Untersuchungen
zur Proliferationskinetik
maligner Melanome
des Menschen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin an der Ludwig-Maximilian-
Universität München.



Vorgelegt von Georg Enthammer aus München, 1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der
Universität München.

Berichterstatter: Prof.Dr.O.Hug
Prof.Dr.O.Braun-Falco
Mitberichterstatter: Prof.Dr.S.Lukacs
Priv.-Doz.Dr.K.-R.Trott
Dr.Kummermehr
Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1978



1. Einleitung

2. Darstellung des Problems

2.1. Bedeutung und Relevanz des Problems

2.2. Zielsetzung und Forschungsfrage

2.3. Aufbau der Arbeit

3. Grundlagen

3.1. Theoretische Grundlagen des Problems

3.1.1. Definition des Problems

3.1.2. Bedeutung des Problems

3.1.3. Relevanz des Problems

in Dankbarkeit gewidmet

3.2. Methodische Grundlagen

3.2.1. Auswahl der Methode

3.2.2. Begründung der Methode

3.2.3. Beschreibung der Methode

3.2.4. Ergebnisse der Methode

3.2.5. Diskussion der Methode

3.2.6. Zusammenfassung der Methode

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der ersten Phase

4.2. Ergebnisse der zweiten Phase

4.3. Ergebnisse der dritten Phase

Inhalt

1. Einleitung
2. Material und Methoden
 - 2.1. Präparation und in-vitro Markierung des Tumorgewebes
 - 2.2. Autoradiographische und histologische Technik
 - 2.3. Auswertung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Vorbemerkungen zur Klinik und Histopathologie des malignen Melanoms
 - 3.1.1. Einteilung des malignen Melanoms
 - 3.1.2. Die drei Formen des malignen Melanoms
 - 3.1.2.1. Klinik und Histologie des malignen Melanoms auf dem Boden einer Mcp
 - 3.1.2.2. Klinik und Histologie des oberflächlich spreitenden malignen Melanoms
 - 3.1.2.3. Klinik und Histologie des knotigen malignen Melanoms
 - 3.2. Eigene Ergebnisse
 - 3.2.1. Tabellarische Fallaufstellung
 - 3.2.2. Fälle mit einer Mcp und einem malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp
 - 3.2.3. Fälle mit einem oberflächlich spreitenden malignen Melanom
 - 3.2.4. Fälle mit einem knotigen malignen Melanom
4. Diskussion
 - 4.1. Allgemeine Proliferationskinetik der Epidermis
 - 4.2. Allgemeine Proliferationskinetik von Tumoren
 - 4.3. Methoden und Ergebnisse proliferationskinetischer Studien an menschlichen Tumoren

4.4. Proliferationskinetik des malignen Melanoms

4.5. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

4.5.1. Zellkinetische Berechnung

4.5.2. Regionale Verteilungsmuster der Zellproliferation bei der M_{cp} und beim malignen Melanom auf dem Boden einer M_{cp}

4.5.3. Regionale Verteilungsmuster der Zellproliferation beim oberflächlich spreitenden malignen Melanom

4.5.4. Regionale Verteilungsmuster der Zellproliferation beim knotigen malignen Melanom

5. Zusammenfassung

6. Literatur

1. Einleitung

In der Literatur ist bisher nur wenig über das Proliferationsverhalten menschlicher maligner Melanome bekannt. Durch unsere autoradiographischen Untersuchungen sollen Einblicke in die Proliferationskinetik und das räumliche Verteilungsmuster von verschiedenen Formen des menschlichen malignen Melanoms (malignes Melanom auf dem Boden einer Mdp, oberflächlich spreitendes malignes Melanom und knotiges malignes Melanom) gewonnen werden.

Es soll versucht werden, eine Korrelation zwischen dem klinischen Befund und dem jeweiligen Proliferationsverhalten des betreffenden Tumors herzustellen.

2. Material und Methoden

2.1. Präparation und in-vitro Markierung des Tumorgewebes:

Die von uns angewandte Technik wurde im Strahlenbiologischen Institut der Universität von J.Kummermehr entwickelt und an Tiertumoren standardisiert.

Unmittelbar nach Excision des Tumors wird ein Tumorstückchen in Eagle-MEM (minimal essential medium) ins Labor gebracht. Das Excisat sollte wenn möglich den ganzen Tumorherd bis ins Gesunde umfassen und die Tumorgroße sollte dabei in einem Bereich von mindestens mehreren Millimetern liegen. Bei der geringen Transportzeit von knapp fünf Minuten ins Labor konnte auf Eiskühlung verzichtet werden.

Auf einer Korkunterlage wird das Tumorstückchen für die Inkubation vorbereitet. Dabei sollte es immer von temperiertem Eagle-MEM umgeben sein, um ein Austrocknen zu verhindern und den physiologischen Bedingungen so gut als möglich gerecht zu werden. Vorhandenes subcutanes Fett wird entfernt, um das Tumorstückchen besser schneiden zu können. Zum Schneiden verwenden wir ein spezielles Messer, das aus drei parallelen Rasierklingen besteht, die in einem Abstand von 0,37 mm zusammengeschraubt sind. Als Substrat für die Inkubation in aktivierte Lösung erhält man somit Gewebescheibchen von weniger als 0,40 mm Dicke, die das Präparat in seiner gesamten Flächenausdehnung umfassen. Der entscheidende Vorteil, der gegenüber der bisher üblichen Technik der in-vitro Markierung unter Verwendung von Tumor-

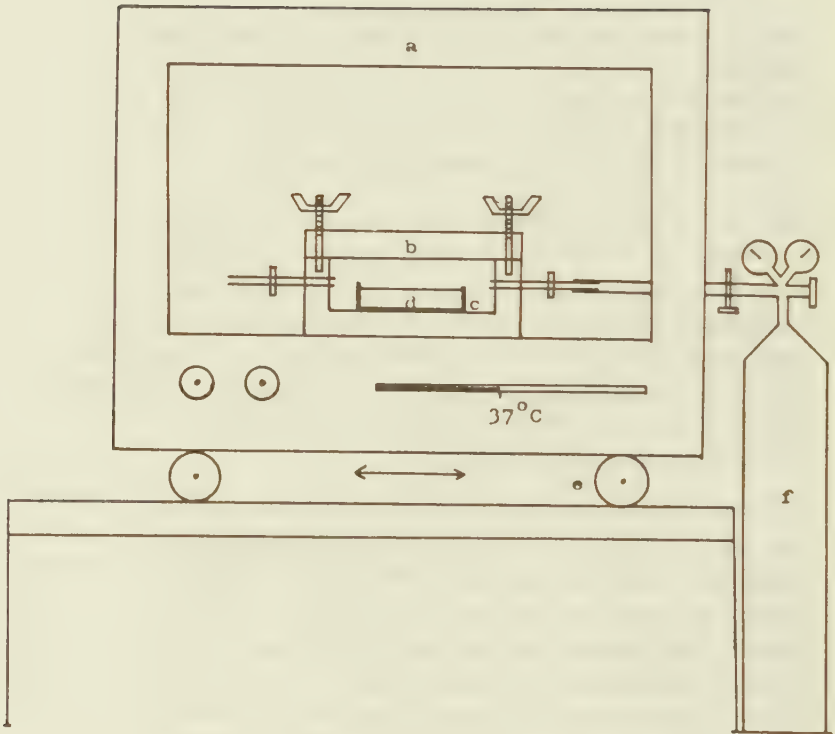


Abb. 1. Anordnung zur Inkubation

- a Trockenschrank
- b Drucktank aus Plexiglas
- c Plastikpetrischale
- d Medium
- e Rollen zum Hin- und Herbewegen des Trockenschrankes
- f Sauerstoffflasche auf 2,5 atü eingestellt

fragmenten erzielt wird, soll später noch ausführlich diskutiert werden.

Zur Inkubation selbst werden die gewonnenen Scheibchen anschließend in einen Drucktank aus Plexiglas gebracht (s. Abb. 1), der eine Plastikpetrischale mit dem Medium enthält. Das Medium besteht aus 7,0 ml Eagle-Lösung, versetzt mit ^3H -Thymidin in einer Konzentration von $2\mu\text{Ci/ml}$. Der Drucktank selbst steht in einem auf 37 Grad Celsius vorgewärmten Trockenschrank. Die Tumorscheibchen, meistens zwei oder vier Stück, werden nun ins Medium gelegt und der Drucktank luftdicht verschlossen. Nach dem Ausblasen der im Drucktank vorhandenen Luft stellt man den Sauerstoff auf einen Druck von 2,5 atü ein. Die Tumorscheibchen werden nun eine Stunde im Überdruck inkubiert. Während dieser Zeit wird der auf Rollen gelagerte Trockenschrank durch leichtes Hin- und Herschieben in ständiger Bewegung gehalten, damit die Tumorscheibchen immer wieder von frischem Medium umspült werden.

Nach der einstündigen Inkubation werden nach Druckausgleich die Proben entnommen und dreimal jeweils ca. fünf Minuten mit temperierter inaktiver Thymidin-Eagle-Lösung gespült, um nicht fest eingebautes ^3H -Thymidin zu entfernen. Die anschließende Fixierung der Scheibchen erfolgt in einem 1:1 Gemisch von 8 %igem Formol und Äthanol. Zu Beginn werden die Scheibchen unter leichtem Pressen auf ebener Unterlage ca. fünf Minuten fixiert, damit sie eine möglichst plane Gestalt über die weitere Behandlungsdauer erhalten. Danach werden sie in Gewebekapseln (Technikon) eingebracht und durch eine Siebplatte aus V2A-Stahl

beschwert und können so in der Fixierlösung für längere Zeit aufbewahrt werden.

Die Einbettung erfolgt in einem Methyl-Methacrylat-Gemisch. Hierzu werden die Proben im Autotechnikon dehydriert und über Nacht in 100 %igem Alkohol (über Molekularsieb) völlig entwässert. Anschließend werden sie in folgende Fraktion gebracht:

100 %iger Alkohol - monomeres Acrylat 1:1	ca. 3 Std.
Monomeres Acrylat I, davon 1/2 Std. im Vakuum	ca. 2 Std.
Wiederholung mit monomerem Acrylat II	ca. 2 Std.
Verbringung in Einbettungsgemisch	
Zusammensetzung: 100 ml monomeres Methyl-Methacrylat	
30 ml Dibuthylphthalat (Weichmacher)	
2,5 g Benzoylperoxid (Starter)	

Die Schritte vom 100 %igen Alkohol bis zum Einbettungsgemisch erfolgen auf einem Schüttelapparat zur Förderung der Diffusion.

Zuletzt werden die Kapseln im Einbettungsgemisch bei Zimmertemperatur geschüttelt. Am nächsten Morgen wird aus dem Reaktionsgefäß die über dem Einbettungsgemisch entstehende Luft gegen Stickstoff ausgetauscht. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und im Schüttelwasserbad auf ca. 46 Grad Celsius erwärmt. Im Verlauf von 6-8 Stunden nimmt das Gemisch als Ausdruck beginnender Polymerisation eine honigartige Viskosität an. Die Proben werden dann entnommen und einzeln auf Gußgefäße (Rollrandfläschen, 25 mm Durchmesser) verteilt, plan ausgebreitet und mit dem anpolymerisierten Gemisch eingebettet. Durch Inkubation im Wasserbad härten die Blöcke bei ca. 46 Grad Celsius über Nacht aus. Auf einem Hartschnittmikrotom der Fa.R. Jung AG werden von jedem Präparat 3 Schnitte hergestellt, wobei jeweils das gesamte Präparat aufgearbeitet

wird. Die Schnitte werden in einem Wasserbad von 50 Grad Celsius gestreckt, mit Gelantine beschichteten Objektträgern aufgefangen (0,8 %ige Gelantine, 0,1 %iges Chromalaun, einige Phenolkristalle) und in einer Pressvorrichtung über Nacht getrocknet.

2.2. Autoradiographische und histologische Technik:

Zur Autoradiographie werden die Schnitte durch Einstellen von 3 x 5 Minuten in Methylcellosolfacetat und von 2 x 5 Minuten in 99 %igem Alkohol entacryliert und anschließend luftgetrocknet.

Sie werden dann in der üblichen Weise mit Kodak NTB 2 Emulsion in der Dunkelkammer beschichtet. Nach einer Expositionszeit von vier Wochen werden die Schnitte entwickelt (19 Grad C, 7 Minuten Entwicklungsdauer mit Kodak D 19b) und fixiert (Kodak Unifix). Nach dem Entwickeln können die Schnitte in getrocknetem Zustand über längere Zeit ungefärbt aufbewahrt werden.

Die Autoradiogramme werden anschließend nach folgendem Schema mit Hämalaun-Eosin gefärbt:

1. Einstellen für 15 Minuten in Lösung nach Kardasewitch (20 ml 25 %ige Ammoniaklösung ad 200 ml 80 %igen Alkohol)
Dieser Schritt verbessert die Anfärbbarkeit von formolfixiertem und acrylateingebettetem Material entscheidend (Burkhardt 1966).
2. Auswaschen in 2 x 5 Minuten H_2O
3. 15 Minuten Mayers Hämalaun (nach Romeis)
4. 10 Minuten bläuen
5. 5 Minuten Eosin 1 %
6. Differenzieren in 96 %igem Alkohol, Entwässern, Xylol, Eindecken in Eukitt

Nicht autoradiographierte Schnitte werden in ähnlicher Weise mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Zusätzlich wurde eine PAS-Färbung nach dem üblichen Verfahren durchgeführt.

2.3. Auswertung: Für die differenzierte topographische Auswertung der Markierungsmuster hat es sich bewährt, von jeweils einem repräsentativen Schnitt mit einem Zeichenaufsatz zum Mikroskop (Leitz) eine Zeichnung etwa im Maßstab 20-40 : 1 anzufertigen. Dabei werden verschiedene Gewebsanteile wie Epithel, Tumorparenchym, entzündliches Infiltrat, Hautanhangsgebilde usw., zeichnerisch berücksichtigt.

Für die mikroskopische Auszählung der Zellen durch drei unabhängige Untersucher wurde eine Okularstrichplatte mit 25 quadratischen Feldern zur Einteilung des Gesichtsfeldes verwendet. Die Kriterien zur Bestimmung des Markierungsindex werden im folgenden Kapitel "Ergebnisse" besprochen.

3. Ergebnisse

3.1. Vorbemerkungen zur Klinik und Histopathologie des malignen Melanoms.

3.1.1. Einteilung des malignen Melanoms:

Aufgrund der Anamnese, dem makroskopischen und histologischen Aussehen wurden für das maligne Melanom drei Typen beschrieben (3):

- Das Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa (Mcp), auch Lentigo maligna genannt,
- das oberflächlich spreitende maligne Melanom (superficial spreading Melanom = ssM)
- und das knotige maligne Melanom (nodular Melanom = nM).

Maligne Melanome sind bösartige Neoplasien, die sich von dem melaninbildenden Zellsystem der Haut (Melanocyten) ableiten. Bei jedem Typ des malignen Melanoms können die malignen Melanocyten verschiedenes Aussehen zeigen. Man unterscheidet spindelige, epitheloidzellige und kleinzellige Typen. Gelegentlich kommt auch ein Nebeneinander von allen möglichen Zelltypen vor. Gewisse Zellformen findet man bei den verschiedenen Typen des malignen Melanoms gehäuft (näheres bei der Diskussion der einzelnen Melanomtypen).

3.1.2. Die drei Formen des malignen Melanoms.

3.1.2.1. Klinik und Histologie des malignen Melanoms auf dem Boden einer Mcp:

Die Mcp selbst entwickelt sich vorwiegend in chronisch lichtexponierten Hautarealen (10,11) über Jahre und Jahrzehnte hin langsam progredient, bevor Tumorbildung den Übergang in ein malignes Melanom anzeigt. Im Sinne von Hamperl (6) kann man die Mcp schon als "Melanom in situ" (8) ansehen, da hier ebenfalls eine Proliferation von prämaligen (anaplastischen) melanocytischen Zellen innerhalb des Epidermisgefüges und der Haarfollikel vorliegt.

Das maligne Melanom auf dem Boden einer Mcp (Hutchinson, 1893-1894) hat einen Anteil an allen malignen Melanomen von ungefähr 30 % (1). Es stellt sich als flacher Fleck dar mit verschiedenen Farben und unregelmäßigen, vereinzelt Knötchen auf der Oberfläche. Während die Gesamtläsion häufig einen Durchmesser von drei bis sechs Zentimetern zeigt, variieren die Knötchen von wenigen Millimetern bis höchstens zwei Zentimeter. Die Farben der flachen Bezirke erstrecken sich von schwarz, braun bis hellgrau und weiß. Abgesehen von den Knötchenbildungen liegt der Tumor im Hautniveau oder ist nur flach erhaben (Abb.2a).

Das maligne Melanom auf dem Boden einer Mcp ist histologisch gekennzeichnet durch ausgedehnte Variation im morphologischen Aussehen der intra-epidermalen Melanocyten (Abb.2b). In den schwarzen, flachen Bezirken ersetzen offensichtlich zahlreiche Melanocyten mit verschiedenem morphologischem Charakter die Basalzellschicht. Über der

dermoepithelialen Berührungsfläche bilden sie eine Zellage mit Keratinocyten. Deutliche Hyperpigmentation und Atrophie der keratocytischen Epidermis sind die Ursache der ausgedehnten Hyperplasie der atypischen Melanocyten entlang der dermoepidermalen Berührungsfläche. Die angrenzende Papillarschicht des Coriums zeigt meistens ein dickes Infiltrat von Lymphocyten und Makrophagen, die mit Melanin beladen sind. An gewissen Stellen dringen Melanocyten in das Corium ein und bilden dickgepackte Nester (Abb.2 c). Diese Nester stimmen mit klinisch gefundenen Knötchen überein.

Ein malignes Melanom, das auf dem Boden einer Mcp entstanden ist, besteht in erster Linie aus atypischen spindeligen Zellen. Für das therapeutische Vorgehen ist von wesentlicher Bedeutung zu entscheiden, ob es sich um eine reine melanotische Praecancerose oder schon eine mit Übergang zur Malignität handelt. Sobald eine melanotische Praecancerose über dem Hautniveau erhaben ist, liegt bereits ein Übergang in ein malignes Melanom vor (3).



Abb. 2a. Malignes Melanom auf dem Boden einer Mcp
(aus dem Archiv der dermatologischen UNI-Klinik
München)

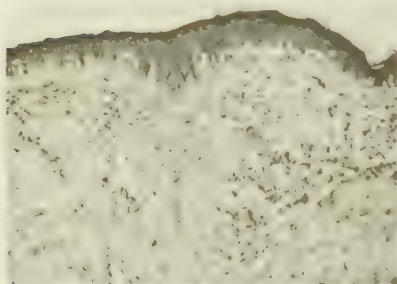


Abb. 2b. Histologisches Bild
einer Melanosis circum-
scripta praecancerosa x 40

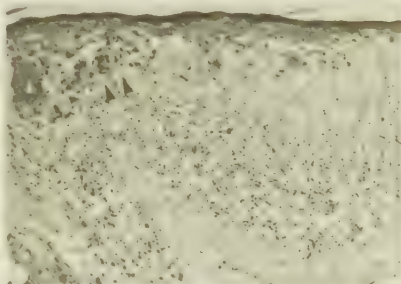


Abb. 2c. Melanosis cir-
cumscripta praecancerosa
mit initialem Übergang (Pfeile)
in ein Melanom x 45

(aus Braun-Falco, O.: Chirurg 45, 1974)

3.1.3.2. Klinik und Histologie des oberflächlich spreitenden malignen Melanoms:

Das oberflächlich spreitende maligne Melanom ist eine kleinere Läsion als das maligne Melanom auf dem Boden einer M_{cp}, meistens kaum größer als 2,5 bis 3 Zentimeter im Durchmesser. Die Läsion zeigt oft bogenförmige Abschnitte (Abb. 3a, b). Bei genauer Betrachtung seiner Ränder erkennt man Kerben und Vorwölbungen. Diese variieren von leicht bis stark erhaben. Die Färbungen der Läsion reichen von schwarz, braun bis rosa und sogar weiß (unpigmentierte Gebiete). Das Auffälligste am oberflächlich spreitenden malignen Melanom sind die bogenförmigen Teile mit unregelmäßiger Zähnelung, die scharfen Grenzen, das unterschiedliche morphologische Aussehen und die sehr verschiedenen Farbnuancen.

Das oberflächlich spreitende maligne Melanom ist histologisch charakterisiert durch Zellkomplexe von Melanocyten, die alle gleichartig maligne erscheinen (Abb. 3c). Die auffällige Polymorphie der Melanocyten wie beim malignen Melanom auf dem Boden einer M_{cp} wird hier meistens nicht gefunden. Die Histologie eines flacherhabenen, hyperpigmentierten Teiles eines oberflächlich spreitenden malignen Melanoms zeigt ein "pagetoides" Aussehen der großen Melanocyten. Man versteht darunter ein den Pagetzellen ähnliches Äußeres, das durch ein helles ödematöses Cytoplasma und durch große, oft ovale Zellkerne gekennzeichnet ist. Diese großen atypischen Zellen können vereinzelt oder in Nestern vorkommen. Histologisch zeigen die knotigen Anteile eines oberflächlich spreitenden malignen Melanoms dichte An-

sammlungen von malignen Zellen, welche die Basalmembran durchbrechen, aber hauptsächlich horizontal, zum Teil intraepidermal wachsen. Neben den großen Melanocyten findet man auch spindelige Zellen oder vereinzelt eine Zelle, die einer Nävuszelle ähnelt. Nach der Ansicht von Mc Govern (1968) handelt es sich dabei aber um kleine maligne Melanocyten.



Abb. 3a

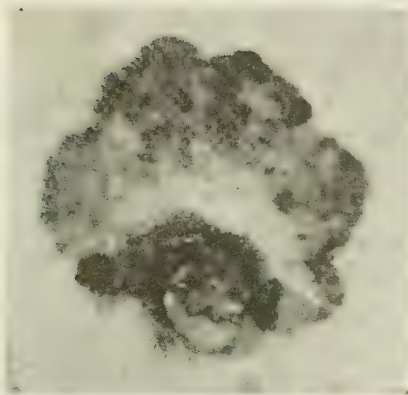


Abb. 3b

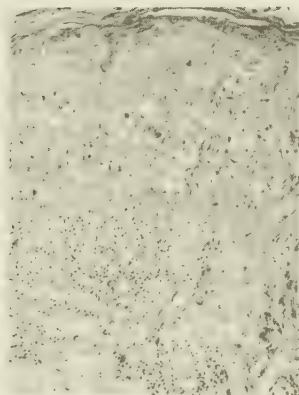


Abb. 3c

Abb. 3a, b. Makroskopische Erscheinungsbilder zweier verschiedener oberflächlich spreitender maligner Melanome (aus dem Archiv der dermatologischen UNI-Klinik München).

Abb. 3c. Histologisches Bild eines oberflächlich spreitenden malignen Melanoms mit "pagetoiden" Zellnestern (aus Braun-Falco, O.: Chirurg 45, 1974)

3.1.3.3. Klinik und Histologie des knotigen malignen Melanoms:

Das primär knotige maligne Melanom ist durchwegs stärker erhaben als die vorher beschriebenen Melanomformen. Der oft beerenartige Knoten ist dunkel, dunkelblau bis grau gefärbt. Die Oberfläche ist glatt, da das Epidermisrelief verstrichen ist (Abb. 4a). Typischerweise zeigt das knotige maligne Melanom eine verhältnismäßig kurze Anamnese, die sich im allgemeinen zwischen wenigen Monaten und zwei Jahren bewegt.

Das knotige maligne Melanom hat nur eine geringe Tendenz für das intraepidermale Wachstum. Typisch ist dagegen das vertikale Wachstum. Das Eindringen in das Corium zusammen mit einigen intraepidermalen Invasionsgebieten ist charakteristisch für das knotige maligne Melanom (Abb. 4b).

Von seinem Beginn an scheint es die Fähigkeit zur Ausdehnung und zum Überleben im Mesenchym zu haben. Das intraepidermale Wachstum ist nur das Ergebnis der Absiedelung einer Gruppe von Tumorzellen in die Epidermis.

Das knotige maligne Melanom kann große epitheloide, spindelige und kleine Zellen oder auch ein Nebeneinander von verschiedenen Zelltypen aufweisen.

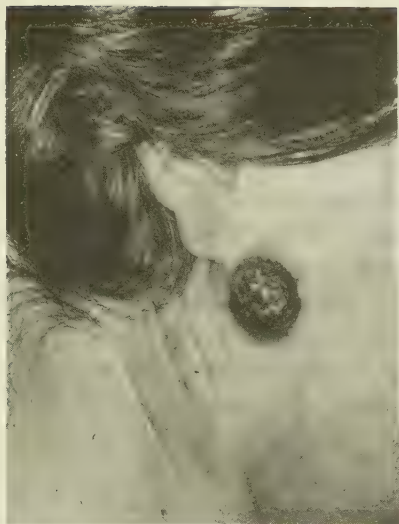


Abb. 4a. Makroskopisches Bild eines primär knotigen malignen Melanoms (aus dem Archiv der dermatologischen UNI-Klinik München)

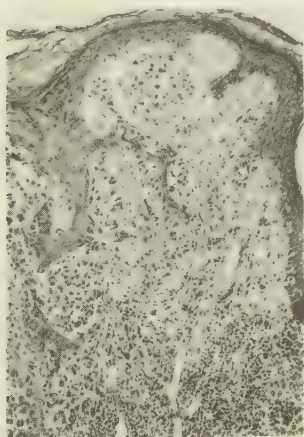


Abb. 4b. Primär knotiges malignes Melanom x 45
(aus Braun-Falco, O.: Chirurg 45, 1974)

3.2. Eigene Ergebnisse

3.2.1. Tabellarische Fallaufstellung:

Die untersuchten Operationspräparate stammen von 23 Patienten der dermatologischen Universitätsklinik München. Eine folgende tabellarische Aufstellung unterteilt die im Jahre 1974 behandelten Fälle in die drei schon besprochenen Melanomtypen nach Clark (Tab. 1). Zum ersten Melanomtyp, dem malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp, schließen wir die Mcp mit ein, da sie meist schon ein in-situ Melanom bedeutet.

Die Geschlechtsverteilung in unserem Patientengut zeigt insgesamt ein Verhältnis von männlich zu weiblich wie 10 zu 13, innerhalb der einzelnen Typen aber Verschiebungen. Beim Mcp und beim malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp war das Verhältnis mit 3 zu 3 ausgeglichen, beim oberflächlich spreitenden malignen Melanom betrug es 4 zu 5 und beim knotigen malignen Melanom 3 zu 5.

Der Altersdurchschnitt lag insgesamt bei 58 Jahren. Nach den einzelnen Melanomtypen unterschieden zeigt sich beim Mcp und malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp ein Altersdurchschnitt von 68 Jahren, beim oberflächlich spreitenden malignen Melanom ein Altersdurchschnitt von 59 Jahren und beim knotigen malignen Melanom ein Altersdurchschnitt von 49 Jahren. Damit ergaben sich trotz der geringen Fallzahl ähnliche Werte, wie sie von Clark und Mihm 1969 gefunden wurden (3).

Die Lokalisationen waren bei der Mcp und beim malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp definitionsgemäß fast nur auf lichtexponierten Hautoberflächen, vor allem im Gesicht, zu finden, während sie beim oberflächlich spreitenden malignen Melanom und beim knotigen malignen Melanom ausgeglichen auf Körperstamm und Extremitäten verteilt waren.

Tabelle 1

Fallaufstellung:

Mcp und malignes Melanom auf dem Boden einer Mcp(⁺)

Initialen	Alter	Geschlecht	Lokalisation
A. O.	63	m	linke Nasolabialfalte
E. J.	62	m	rechte Wange
R. K.	77	w	rechte Wange
R. V.	74	m	linkes Unterlid
I. E. ⁺	52	w	rechte Wade
L. C. ⁺	79	w	rechte Wange
(Mittelwert) 68			

Oberflächlich spreitendes malignes Melanom:

G. E.	76	w	Rücken
J. E.	87	w	linker Scapulabereich
W. J.	57	m	linke Wade
H. R.	51	m	linke Wade
H. K.	66	m	linker Oberarm
R. K.	76	w	Nasolabialfalte
B. B.	46	m	linke Wade
W. C.	15	w	rechte Rückenseite
S. W.	61	w	linker Unterschenkel
(Mittelwert) 59			

Knotiges malignes Melanom:

B. G.	49	m	rechter Oberarm
T. J.	52	m	Abdomen
G. R.	68	w	rechter Unterschenkel
L. A.	46	w	linker Oberarm
Ö. I.	39	w	Stirnmitte
R. J.	68	w	rechte Mamma
H. E.	29	w	linker Oberschenkel
E. C.	39	m	Schulter-Nackenregion
(Mittelwert) 49			

Mittelwert gesamt 58

Erklärungen zu folgenden Zeichnungen:

gesunde Epidermis



tumorös veränderte Epidermis



Tumorparenchym



entzündliches Abwehrinfiltrat



Corium



Hautanhangsgebilde:

H = Haarbalg

T = Talgdrüse

S = Schweißdrüse

Bei der einzelnen Fallbesprechung nehmen wir die Reihenfolge wie in Tabelle 1. Für jeden Einzelfall wurde eine schematische Skizze, ein histologischer und ein autoradiographischer Befund angefertigt. Die Zeichnungen beinhalten gesunde oder tumorös veränderte Epidermis mit ihren Anhangsgebilden (Haarbalg, Talg- und Schweißdrüsen), Tumorparenchym und Abwehrinfiltrat, sowie das Corium. Die Zahlenangaben geben das Verhältnis von gezählten markierten Tumorzellen zu gezählten Gesamttumorzellen im selben Blickfeld an.

3.2.2. Fälle mit einer Mcp und malignem Melanom
auf dem Boden einer Mcp:

Bei unserem Patientengut befanden sich 4 Patienten mit einer Mcp und 2 Patienten mit einem malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp. Die 4 Patienten mit einer Mcp, die eigentlich noch kein malignes Melanom aufwiesen, werden hier aufgeführt, da einerseits der Übergang zur Malignität oft fließend war und andererseits der Vergleich zum malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp studiert werden soll.

Zunächst die 4 Patienten mit einer Mcp ohne Malignitätszeichen:

Patient: A. O., 63 Jahre, männlich, Lokalisation: linke Nasolabialfalte.

Histologie: In der unteren Epidermis finden sich zahlreiche atypische Melanocyten mit unregelmäßigen hyperchromatischen Zellkernen. Die dermo-epidermale Grenzzone ist nicht überall klar dargestellt, an einzelnen Stellen finden sich abtropfende Melanocyten im Corium. Auch die Haarwurzelscheiden zeigen zahlreiche Klarzellen und enthalten reichlich Pigment. Pigment befindet sich auch in den Melanophagen des oberen Coriums. Hier sieht man nur ein mäßig ausgeprägtes, stellenweise bandförmiges lymphoidzelliges Infiltrat.

Diagnose: Mcp

Autoradiogramm: Es zeigt eine fast gleichmäßige Markierung von 1,5 - 3,5 %, im Durchschnitt 2,5 %. Haarbälge und Schweißdrüsen waren durchwegs zwischen 2 % und 4 %, gelegentlich auch darüber, das Abwehrinfiltrat dagegen kaum markiert.

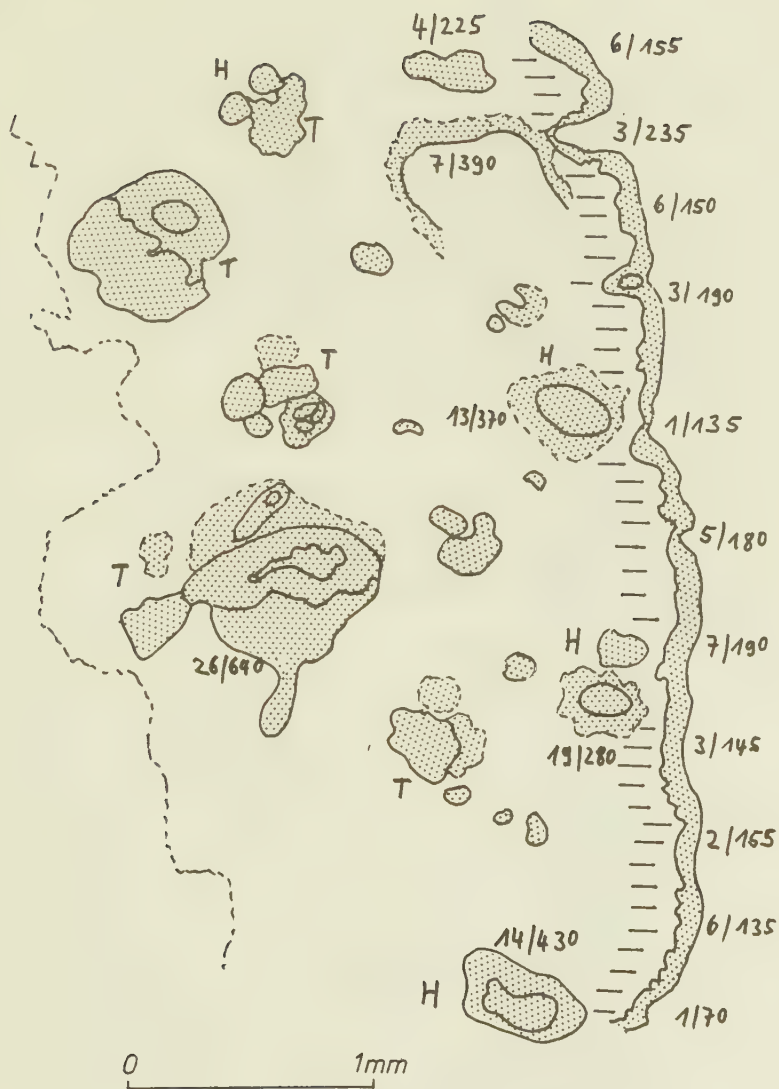


Abb. 5. Pat. A.O.

Patient: E.J., 62 Jahre, männlich, Lokalisation:
rechte Wange.

Histologie: Es finden sich zahlreiche Klarzellen
in der Epithelschicht und Basalzellreihe. Invasives
Wachstum wurde nicht gefunden, doch zum Teil schon
erhebliche Kern- und Cytoplasmapolymorphien. Am
Präparatrand bildet sich ein mäßiges, rundzelliges
entzündliches Infiltrat aus.

Diagnose: Mcp

Autoradiogramm: Man findet eine Markierung von
1 - 3 %, die an den Rändern auf etwa 3 - 4 %
anstieg. Der Durchschnitt lag bei 2,3 %. Das
Abwehrinfiltrat ist zwischen 2 % und 3 % mar-
kiert.

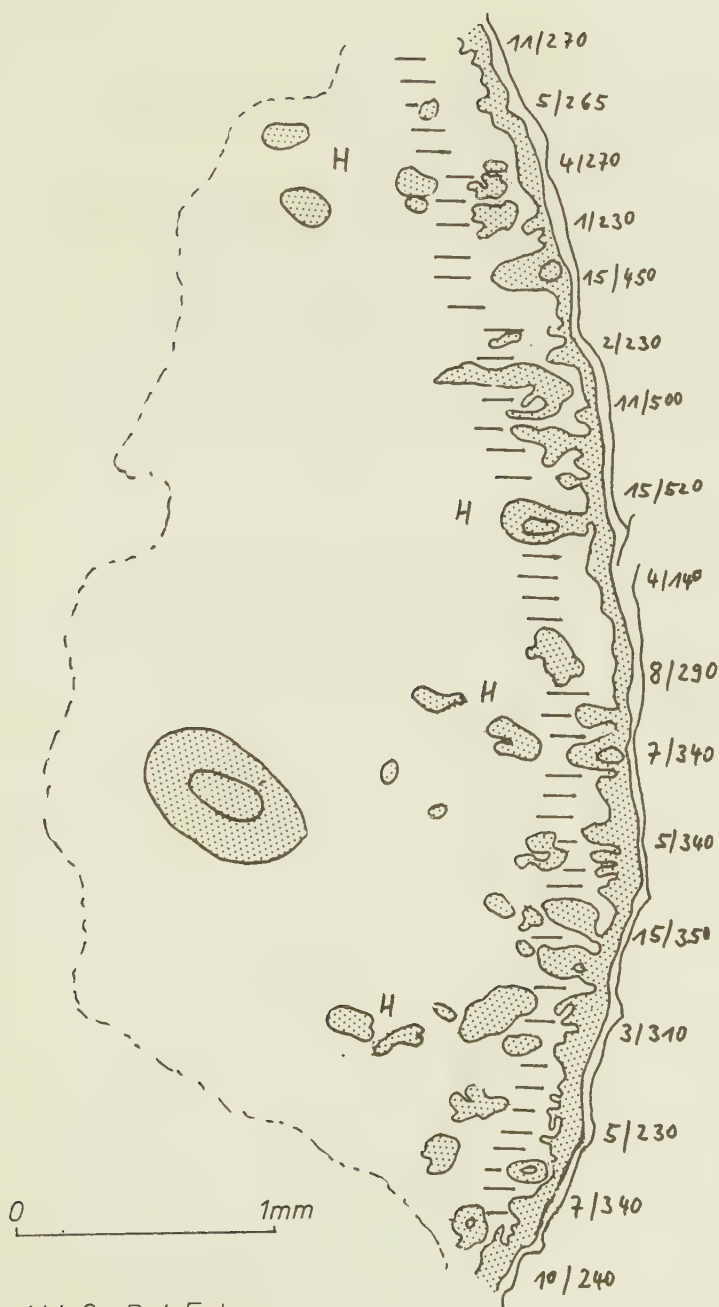


Abb.6. Pat. E.J.

Patient: R. K., 77 Jahre, weiblich, Lokalisation:
rechte Wange.

Histologie: Innerhalb des stratum basale der Epidermis findet man melanocytische Zellkomplexe, die bereits ein cuboidales, weniger spindeliges Aussehen haben und in diesen Bereichen deutlich hyperpigmentiert sind. Im angrenzenden Corium sieht man neben seniler Elastose nur ein geringfügiges lymphohistiocytäres Infiltrat.

Diagnose: M_{cp}

Autoradiogramm: Man findet eine durchwegs hohe Markierung von 3 - 4,5 %. An einigen Stellen, besonders in Ulcusnähe zeigt sich eine noch höhere Markierung von 4 - 7 %. Der Durchschnitt liegt bei 4,1 %. Das Abwehrinfiltrat ist sehr schwach markiert.

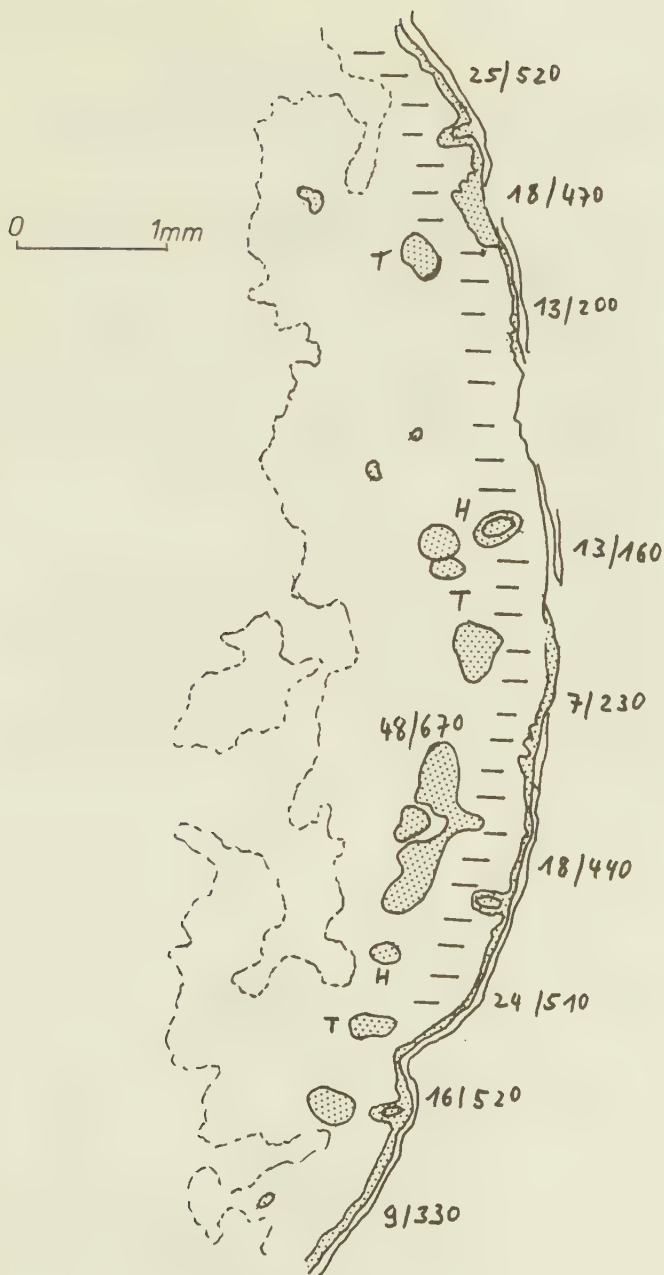


Abb. 7. Pat. R.K.

Patient: R. V., 74 Jahre, männlich Lokalisation:
linkes Unterlid.

Histologie: Es zeigen sich zahlreiche atypische Melanocyten mit Vakuolisierung in der Epidermis. Die dermo-epidermale Grenzlinie ist nicht ganz klar dargestellt, zeigt jedoch keine Proliferation von atypischen Melanocyten im Corium. Im oberen Corium finden sich zahlreiche Melanophagen mit Pigmenteinlagerung. Unter der Epidermis ist kaum entzündliches Infiltrat vorhanden.

Diagnose: M_{cp}

Autoradiogramm: Die Epidermis zeigt eine weit gestreute Markierung von 1,2 - 6,0 %. Besonders die Haarbälge, aber auch einige haarlose Epidermisabschnitte liegen im oberen Streubereich. Die Durchschnittsmarkierung der Epidermis ergab einen Wert von 3,5 %.

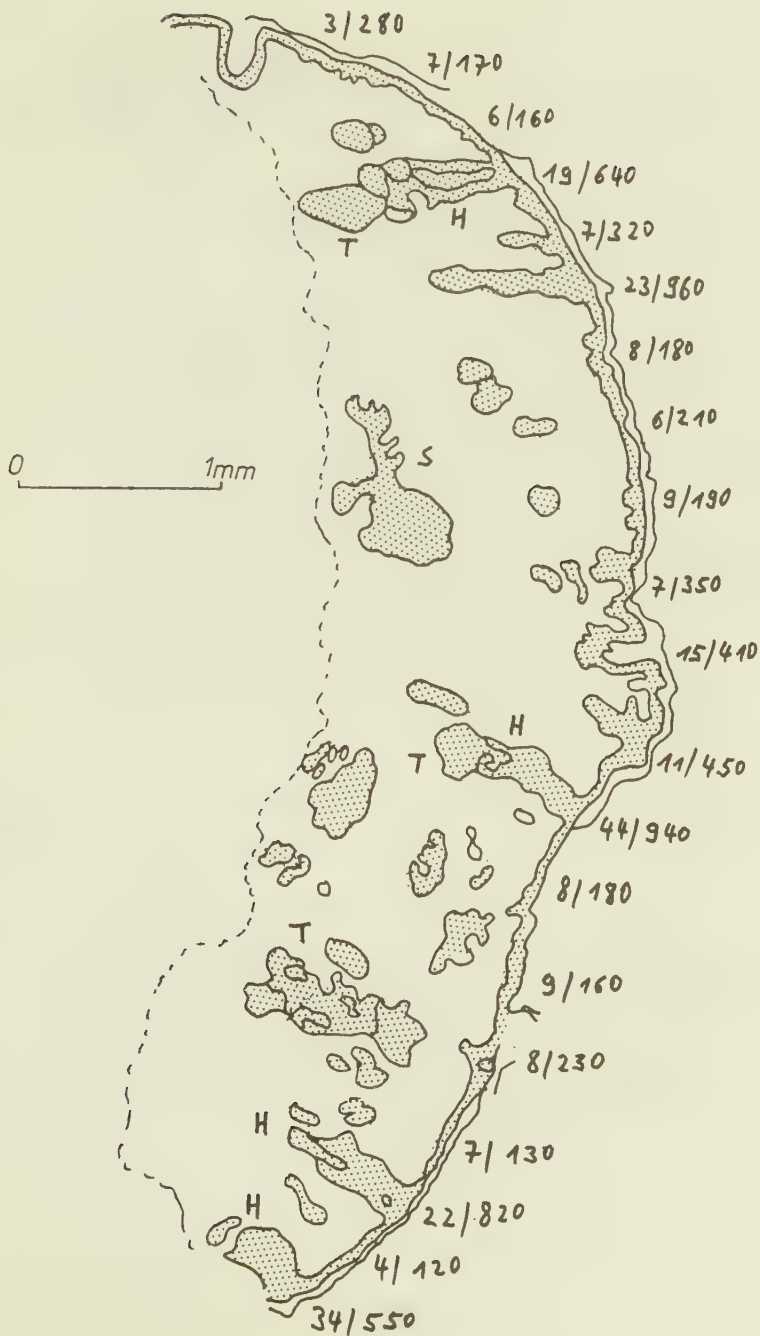


Abb. 8. Pat. R.V.

2 Patienten mit einem malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp:

Patient: I.E., 52 Jahre, weiblich, Lokalisation: rechte Wade innen.

Histologie: An der Epidermis-Coriumgrenze finden sich intraepidermal und auch im oberen Corium an einzelnen Stellen nestartige Zellkomplexe, die aus atypischen nävoiden Zellen mit Zellpoymorphien und Pigmentierung bestehen. Im oberen Corium zeigt sich starke Melanophagenaktivität mit reichlicher Pigmenteinlagerung. Ganz vereinzelt finden sich Mitosen, sowie eine Pigmentausschleusung ins stratum corneum. Am Rande erkennt man geringfügige Akanthose und Papillomatose der Epidermis mit starker basaler Pigmenteinlagerung. Im oberen Corium ist ein geringfügiges, bandförmiges lymphocytäres entzündliches Infiltrat vorhanden.

Diagnose: Initiales malignes Melanom auf dem Boden einer Mcp.

Autoradiogramm: Der Markierungsindex bewegt sich zwischen 0,8 % und 1,5 %. Am Präparatrand fällt eine Markierung von 3 % und um das Ulcus eine bis zu 5 % auf. Der durchschnittliche Markierungsindex liegt bei 1,2 %. Das Abwehrinfiltrat ist mit einem Streuwert von 2 - 5 % mäßig bis stark markiert.



Abb. 9. Pat. I.E.

Patient: L.C., 79 Jahre, weiblich, Lokalisation:
rechte Wange.

Histologie: Man erkennt in der gesamten Epidermis eine Vermehrung von Klarzellen. Stellenweise finden sich an der dermo-epidermalen Grenze in nest-artiger Anordnung eine Ansammlung melanotischer Zellen. In einem Teil des Präparates erfolgt bereits eine starke Abtropfung ins Corium mit relativ dichtem chronisch-entzündlichem Infiltrat im subepidermalen Bereich.

Diagnose: Initiales malignes Melanom auf dem Boden einer Mcp.

Autoradiogramm: Die im Schnitt erkennbaren beiden Tumorknötchen sind mit 0,8 % und 5 % recht unterschiedlich markiert. In der stark vergrößerten Zeichnung sind markierte Zellen mit einem Punkt dargestellt. Die Restepidermis und das Abwehrinfiltrat sind mit weniger als einem Prozent schwach markiert.

Die Tumorbereiche ergaben einen Durchschnittswert von 2,9 % markierter Zellen.



Abb. 10. Pat. L.C.

3.2.3. Fälle mit einem oberflächlich spreitendem malignen Melanom: In unserem Krankengut befinden sich 9 Patienten mit einem oberflächlich spreitenden malignen Melanom. Im einzelnen handelt es sich um folgende Befunde:

Patient: G. E., 76 Jahre weiblich, Lokalisation: oberer Rückenbereich.

Histologie: An einer Stelle ist eine artefiziell bedingte Ablösung der Epidermis sichtbar. Es finden sich an der junctionalen Grenzzone, zum Teil intraepidermal, zum Teil im oberen Corium liegende nävoide Zellkomplexe in vereinzelter alveolärer Anordnung. Die Zellen zeigen Zellkern- und Zellplasmaatypien. Ihr Cytoplasma erscheint vielfach vakuolig (pagetoid). In den Melanophagen im oberen Corium befindet sich reichlich Pigment. Es ist eine transepidermale Pigmentausschleusung ins stratum corneum vorhanden. Am Rande der atypischen Zellkomplexe im Corium sieht man ein mild ausgeprägtes, vorwiegend lymphoidzelliges histiocytäres entzündliches Infiltrat.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes Melanom.

Autoradiogramm: Es weist durchwegs eine hohe Markierung zwischen 4 % und 9 % auf. Die Extremwerte liegen bei 0,5 % bzw. 11 %. Die Gesamtdurchschnittsmarkierung beträgt 5 %. Die höchste Markierung findet sich in der Mitte des Tumors. Das spärliche Abwehrinfiltrat ist nicht markiert.



Abb. 11. Pat. G. E.

Patient: J. E., 87 Jahre, weiblich, Lokalisation:
linker Scapula-Bereich.

Histologie: Es findet sich auf weiten Strecken eine wahrscheinlich artefiziell bedingte Teilablösung der Epidermis. Hier und in diesem Randgebiet finden sich Zellkomplexe zusammengesetzt aus Zellen mit Zellkern- und Zellplasmaatypien. Diese Zellkomplexe gehen von der Epidermis aus und wachsen in das Corium hinein. Mitosen sind vorhanden. Die Zellkerne haben eine zum Teil unregelmäßig ovale, zum Teil kuboide Form und sind chromatinarm. Ihr Cytoplasma ist meist recht groß und hell. Die Pigmenteinlagerung ist nur mäßig ausgeprägt. Am Rande erkennt man ein vorwiegend lymphohistiocytäres Infiltrat.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes Melanom.

Autoradiogramm: Es werden Markierungsindices zwischen 1 % und 9 % gefunden. Der Gesamtdurchschnitt beträgt 3,3 %. Beim Übergang des Tumors ins Gesunde liegt die Markierung mit 4 - 5 % leicht über dem Durchschnitt. Das Abwehrinfiltrat ist etwas höher markiert als der Tumor.



Abb. 12. Pat. J.E.

Patient: W. J., 57 Jahre, männlich, Lokalisation:
linke Wade.

Histologie: Es finden sich an der dermo-epidermalen Grenzlinie und im oberen Corium an einzelnen Stellen auch intraepidermal gelegene Zellverbände, bestehend aus Zellen mit Zellkern und Zellplasmaatypien. Diese erstrecken sich am Rande des vorliegenden Schnittes bis zum stratum granulosum. Auffallend ist das sehr helle Cytoplasma der atypischen Tumorzellen (pagetoid). Neben der Zellpolymorphie fällt auf, daß die Zellen zum Teil pigmentreich sind. Es sind wenige Mitosen zu beobachten. Am Rande ist ein bandförmiges, dichtes rundzellig-histiocytäres Stromainfiltrat sichtbar.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes Melanom.

Autoradiogramm: Der Markierungsindex liegt bei diesem Präparat zwischen 1% und 2,8 %. Der Gesamtdurchschnitt beträgt 1,8 %. An den Tumorrändern konnte keine Erhöhung der markierten Zellen festgestellt werden. Das Abwehrinfiltrat ist zu 2 % markiert.



Abb. 13. Pat. W.J.

Patient: H. R., 51 Jahre, männlich, Lokalisation:
linke Wade.

Histologie: Am Rande des Präparates erkennt man in der Basalzellreihe vermehrte Klarzellen. Es schließt sich ein Übergang in pagetoide Zellverbände an, die an den kaudalen Polen der epidermalen Papillen liegen. Zum Zentrum hin gehen die Zellkomplexe in invasives Wachstum über. Dabei bilden sich knotenförmige, zum Teil auch spindelförmige Zellverbände aus. In diesem Bereich findet man erhebliche Kern- und Cytoplasmapoly-morphie mit sehr starker brauner Pigmentablagerung. Im kaudalen Abschnitt des Tumors befindet sich ein mäßiges entzündliches Infiltrat.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes
Melanom.

Autoradiogramm: Der Markierungsindex liegt im Präparat weitgehend konstant zwischen 1 % und 3 %. Nur im Übergangsbereich des Tumors in die gesunde Epidermis ist ein kurzer Anstieg auf 6 % zu verzeichnen. Der Gesamtdurchschnitt liegt bei 1,9 % markierter Zellen. Das Abwehrinfiltrat ist mit ca. 1 % markiert.

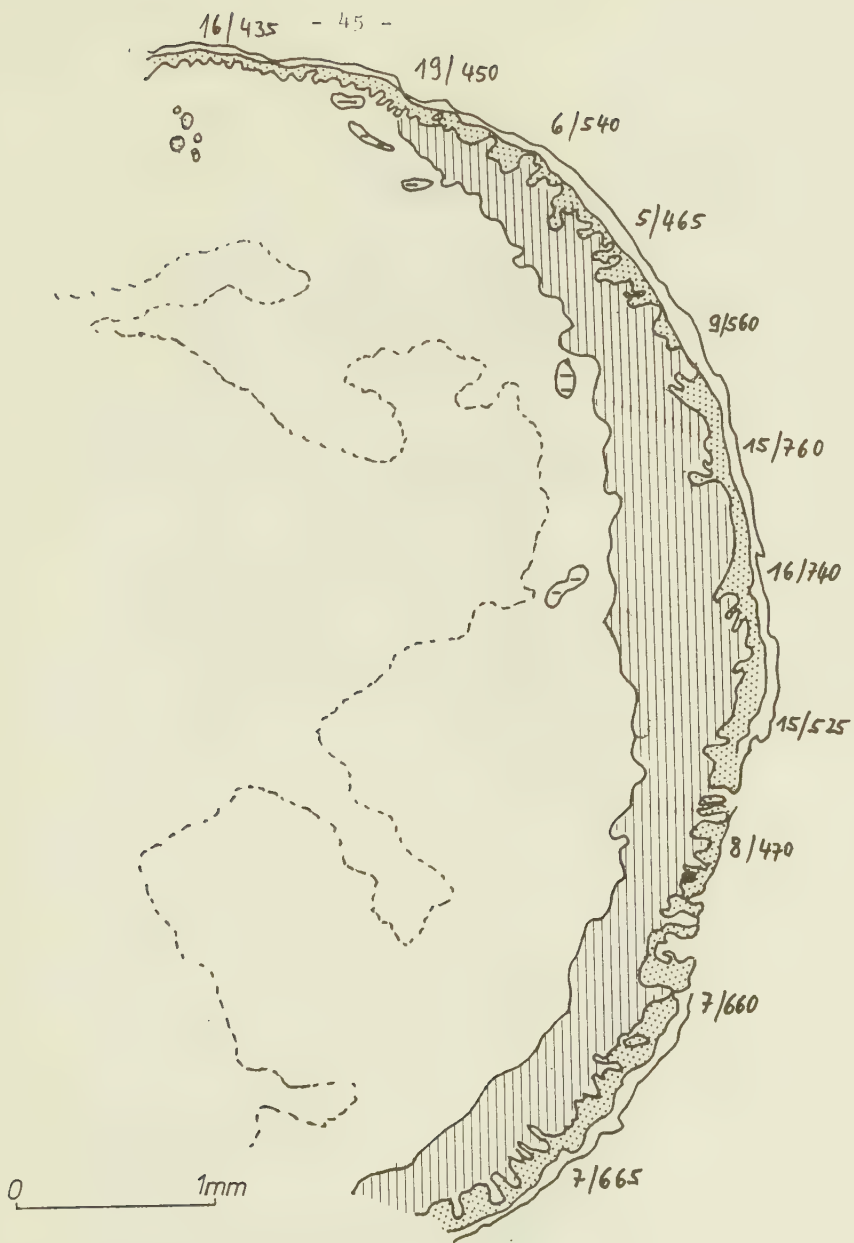


Abb. 14. Pat. H.R.

Patient: H. K., 66 Jahre, männlich, Lokalisation:
linker Oberarm.

Histologie: Bei überwiegend spindelförmigem Zell-
charakter ist dennoch die ausgeprägte Zell- und
Kernpolymorphie erkennbar. Es zeigt sich ein
mittelstark ausgeprägtes chronisch-entzündliches
Infiltrat.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes
Melanom.

Autoradiogramm: Der Markierungsindex liegt meist
in einem Bereich von 3 - 6 %. Im Ulcus und Rand-
gebiet liegt er auch darüber. Der Gesamtdurch-
schnitt markierter Tumorzellen beträgt 4,5 %.
Das Abwehrinfiltrat enthält ca. 4 % markierte
Zellen.



Abb. 15. Pat. H.K.

Patient: R. K., 76 Jahre, weiblich, Lokalisation: rechte Nasolabialfalte.

Histologie: Die Epidermis ist verbreitert und von großen Zellen, die nestartig aggregiert sind, durchsetzt. Diese Zellen zeigen eine deutliche Zellpolymorphie, sind größer als die Epidermiszellen und besitzen ein blasses basophiles Cytoplasma. Ihr Kern ist groß, chromatinarm und zeigt einen deutlichen Nucleolus. Die Zellkomplexe sind durchsetzt von einem braunen Pigment, das auch in die Hornschicht ausgeschleust wird. Im oberen Corium finden sich an einigen Stellen ebenfalls die beschriebenen Zellen. Der tiefste Punkt des zellulären Tumordinfiltrates liegt an der Grenze zum stratum reticulare. Ein entzündliches Abwehrinfiltrat ist nur stellenweise und in haufenförmiger Anordnung vorhanden.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes Melanom.

Autoradiogramm: Die verdickte Epidermis ist mit ca. 1 % markierter Tumorzellen relativ schwach markiert. Beim Übergang des Tumors ins Gesunde zeigt sich eine etwas höhere Markierung von 1 - 3 %, stellenweise noch höher. Bei unseren ausgezählten Schnitten liegt der Gesamtdurchschnitt bei 1,5 % markierter Tumorzellen. Das Abwehrinfiltrat ist mit ca. 1 % schwach markiert.



Abb. 16. Pat. R.K.

Patient: B. B., 46 Jahre, männlich, Lokalisation:
linke Wade.

Histologie: Im Zentrum des Präparates reicht der pigmentierte Tumor bis ins stratum reticulare herunter. Randwärts flacht sich der Tumor ab, sodaß die Tumorzellnester nur noch im intrapapillaren Bereich und schließlich im Grenzgebiet von Epidermis und Corium sowie in der Epidermis alleine gelegen sind. Die Tumorzellen selbst sind nestförmig angeordnet und sehen globoid aus. Sie zeichnen sich durch Zell- und Zellkernpolymorphie aus, sowie durch mehrkernige Zellen. Auffallend ist die starke Melanophagenaktivität. Der gesamte Tumor ist von einem überwiegend lymphocytären Infiltrat umgeben.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes Melanom.

Autoradiogramm: Im Übergangsbereich vom Gesunden in das Tumorgebiet steigt der Markierungsindex schlagartig von ca. 1,5 % auf 4 % und stellenweise noch darüber an. Am Tumorrand oder -zentrum ist kein deutlicher Anstieg der Markierung zu erkennen. Der Gesamtdurchschnitt liegt bei 3,9 % markierter Tumorzellen. Das Abwehrinfiltrat hat einen Markierungsindex von 2 - 3 %.

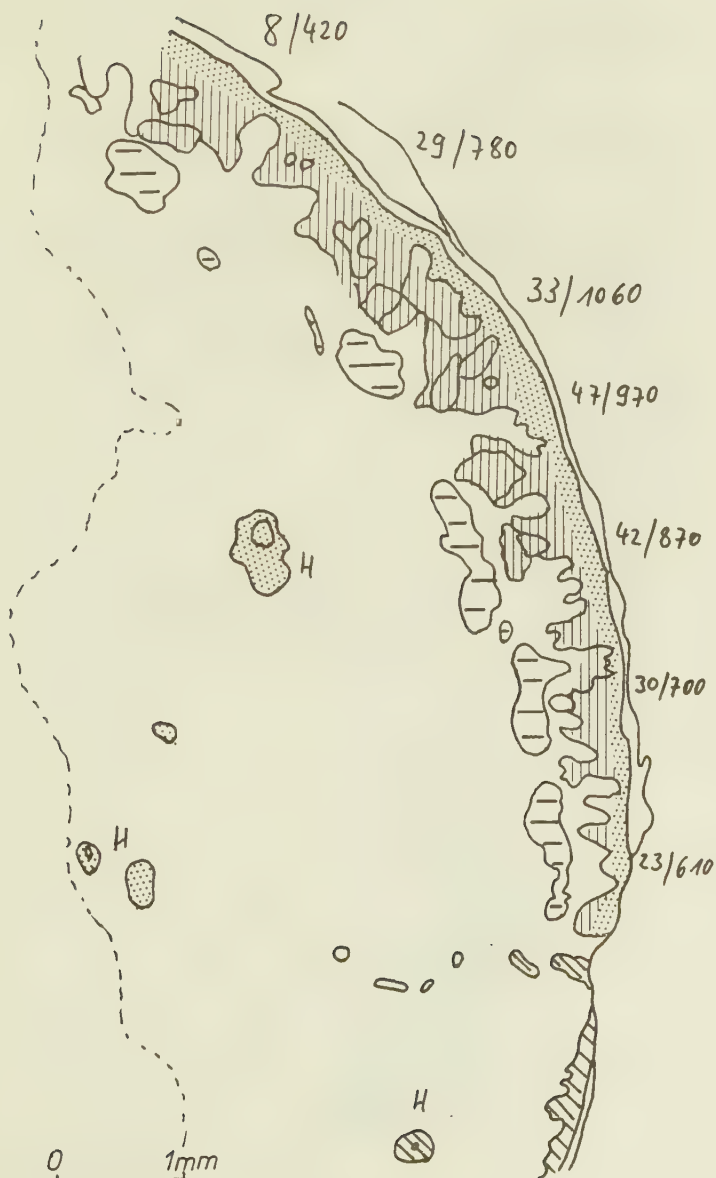


Abb. 17. Pat. B. B.

Patient: W. C., 15 Jahre, weiblich, Lokalisation:
rechte Rückenseite.

Histologie: Die obere Cutis ist von einem dichtstehenden, relativ kleinzelligen Zellverband, mit ausgeprägter Zellpolymorphie und reichlich mitotischer Aktivität knotenförmig durchsetzt. Randständig erkennt man zellgebundene Pigmentgranula. Die erosive Oberfläche ist teilweise von nekrotischen Zellmassen durchsetzt. An der Grenze zur Cutis erkennt man ein rundzelliges Infiltrat.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes
Melanom.

Autoradiogramm: In den vorhandenen Schnitten sind keine Tumorränder sichtbar. Meist liegt der Markierungsindex der Tumorzellen zwischen 1,4 % und 2 %. Der Gesamtdurchschnitt im Tumor beträgt 1,6 % markierter Zellen. Das Abwehrinfiltrat ist zu 2 % markiert.

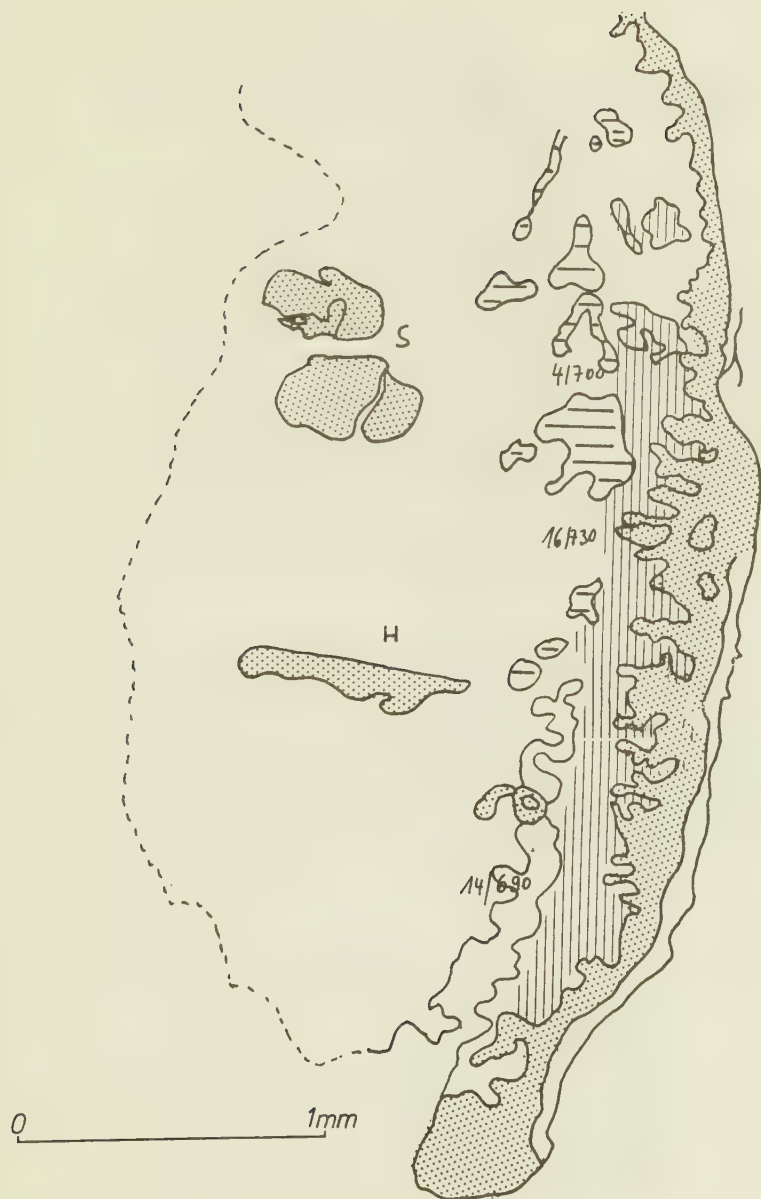


Abb. 18. Pat. W.C.

Patient: S. W., 61 Jahre, weiblich, Lokalisation:
linker Unterschenkel.

Histologie: Die Epidermis ist verdickt, zellarm und an der dermoepidermalen Grenze nahezu überall aufgelöst. Vereinzelt findet man eine Pigmentausschleusung aber keine ausgesprochene junctionale Aktivität. Subepidermal erkennt man eine dicke Zone von hellen, pigmentierten atypischen Nävuszellen, die zum Teil nestförmig angeordnet und mit groben Pigmentgranula beladen sind. An der Grenze zum eigentlichen Corium erstreckt sich fast durchgehend ein lymphocytäres Infiltrat.

Diagnose: Oberflächlich spreitendes malignes Melanom.

Autoradiogramm: Die im Tumorgebiet sonst ziemlich gleichmäßig verteilten markierten Zellen verdichteten sich nur an der dermoepidermalen Grenzlinie. Der durchschnittliche Markierungsindex beträgt im Tumor 2,0 %. Das Abwehrinfiltrat ist mit 4 % relativ hoch markiert.



Abb. 19. Pat. S.W.

3.2.4. Fälle mit einem knotigen malignen Melanom:

In unserem Krankengut befinden sich 8 Fälle mit einem knotigen malignen Melanom. Im einzelnen handelt es sich um folgende Patienten:

Patient: B. G., 49 Jahre, männlich, Lokalisation: rechter Oberarm.

Histologie: Der Schnitt zeigt einen soliden Tumorknoten. Cuboidale Zellen sind strangförmig oder nestartig angeordnet und zum Teil stark pigmentbeladen. Auf dem vorliegenden Schnitt ist von der Epidermis und vom entzündlichen Infiltrat nur ein kleines Randgebiet erhalten geblieben.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: Von den drei Tumorlappen ist vor allem einer - auf der Zeichnung der obere - mit zahlreichen Nekrosen durchsetzt und für die Auswertung ungeeignet. In den beiden anderen Lappen findet man lokale Schwankungen der Markierungsindices von 8 - 14 %, mit einem Mittelwert von 12,1 %. Markierte Tumorzellen verteilen sich in Rand- bzw. Zentrumbereichen etwa gleichmäßig. Kapillarnähe Tumorzellen sind kaum häufiger markiert als die übrigen Tumorzellen. Das Abwehrinfiltrat ist mit unter 1 % recht schwach markiert.



Abb. 20. Pat. B.G.

Patient: T. J., 52 Jahre, männlich, Lokalisation: Abdomen.

Histologie: Man erkennt einen pilzförmig vorgewölbten Tumor mit zum Teil erodierter und von Krusten bedeckter Oberfläche. Der Tumor besteht aus dichtgepackten bis alveolär angeordneten polygonalen Zellen mit relativ hellem Cytoplasma und erheblichen Kernpolymorphismen. Mitosen, auch atypische Formen, kommen vor. Man findet nur vereinzelte geringe Pigmentbildung. An der Basis des Knotens bilden sich herdförmig relativ kleine Rundzellinfiltrate aus.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: Der dicke Tumorknoten zeigt eine auf weiten Strecken gleichmäßige Markierung von 2 - 4 %, im Mittel 2,7 %. In diesem Bereich findet sich keine besondere Prädilektionsstelle für markierte Zellen. Eine Häufung dieser Zellen um die Kapillaren ist ebenfalls nicht sicher zu erkennen. Mitosen und markierte Zellen stehen in einem Häufigkeitsverhältnis von etwa 1 : 15. Auffallend ist morphologisch und autoradiographisch das Proliferationsverhalten der nicht infiltrierten Epidermis. Sie erscheint verdickt mit besonders deutlicher Zeichnung der hochprismatischen Basalschicht. Der Mitoseindex erreicht hier 1,5 %, der Markierungsindex 13,6 %.



Abb. 21. Pat. T.J.

Patient: G. R., 68 Jahre, weiblich, Lokalisation:
rechter Unterschenkel.

Histologie: Man erkennt einen knotenförmigen, nicht eingekapselten Tumor, der fast unmittelbar aus der angrenzenden normalen Epidermis sich erhebt. Die teils intraepidermal gelagerten, sonst bis auf die Höhe der Talgdrüsen etwas atrophisch erscheinenden nest- und strangförmig angeordneten polymorphen Zellen zeigen aggressives Wachstum. Die Basalzellbegrenzung ist dadurch vollkommen aufgehoben. Die Zellen sind durchwegs stark braun pigmentiert und haben eine Pigmentausschleusung nach basal und transcorneal. An der Tumorbasis bildet sich stellenweise ein herdförmiges entzündliches Infiltrat aus.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: Im stark knotigen Bereich des Tumors findet man einen mittleren Markierungsindex von 4,6 %. In den flachen Tumorabschnitten sinkt die Zahl markierter Zellen schlagartig auf Werte von 1 % und darunter. Um die Kapillaren ist eine Häufung markierter Tumorzellen nicht nachweisbar. Das Abwehrinfiltrat ist zu 2 - 3 % markiert.



Abb. 22. Pat. G.R.

Patient: L. A., 46 Jahre, weiblich, Lokalisation:
linker Oberarm.

Histologie: Das obere Corium und die Epidermis sind in einem umschriebenen Herd durchsetzt von großen Knoten überwiegend polygonaler, mehr polymorpher Tumorzellen. Stellenweise erkennt man Pigmentbildung und reichlich pigmentbeladene Melanophagen. Die Epidermis ist durch die Tumorzellinfiltrate stellenweise völlig zerstört, stellenweise von stark mit Pigment durchsetzten Krustenauflagerungen bedeckt. Die Tumorzellen zeigen häufig Mitosen, dabei auch atypische Formen. In der Umgebung der Tumorzellknoten findet sich ein geringes zelluläres Abwehrinfiltrat. Die Eindringtiefe des Tumors reicht stellenweise bis in die Nähe der Cutis-Subcutis-Grenze.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: Die teilweise recht hohen Markierungsindices von 6 - 13 % findet man vor allem in Ulcusbereichen und beim Übergang ins Gesunde. In den übrigen Tumorgebieten sind ca. 3 - 5 % der Tumorzellen markiert. Der mittlere Markierungsindex beträgt 5,0 %. An einigen Stellen tritt eine kleinknotige oder alveoläre Struktur des Tumorparenchyms deutlich hervor. Markierte Zellen liegen hier sowohl unmittelbar kapillarnah wie auch in größerer Entfernung von der Kapillarstraße. Das Abwehrinfiltrat ist mit gut 1 % markiert.

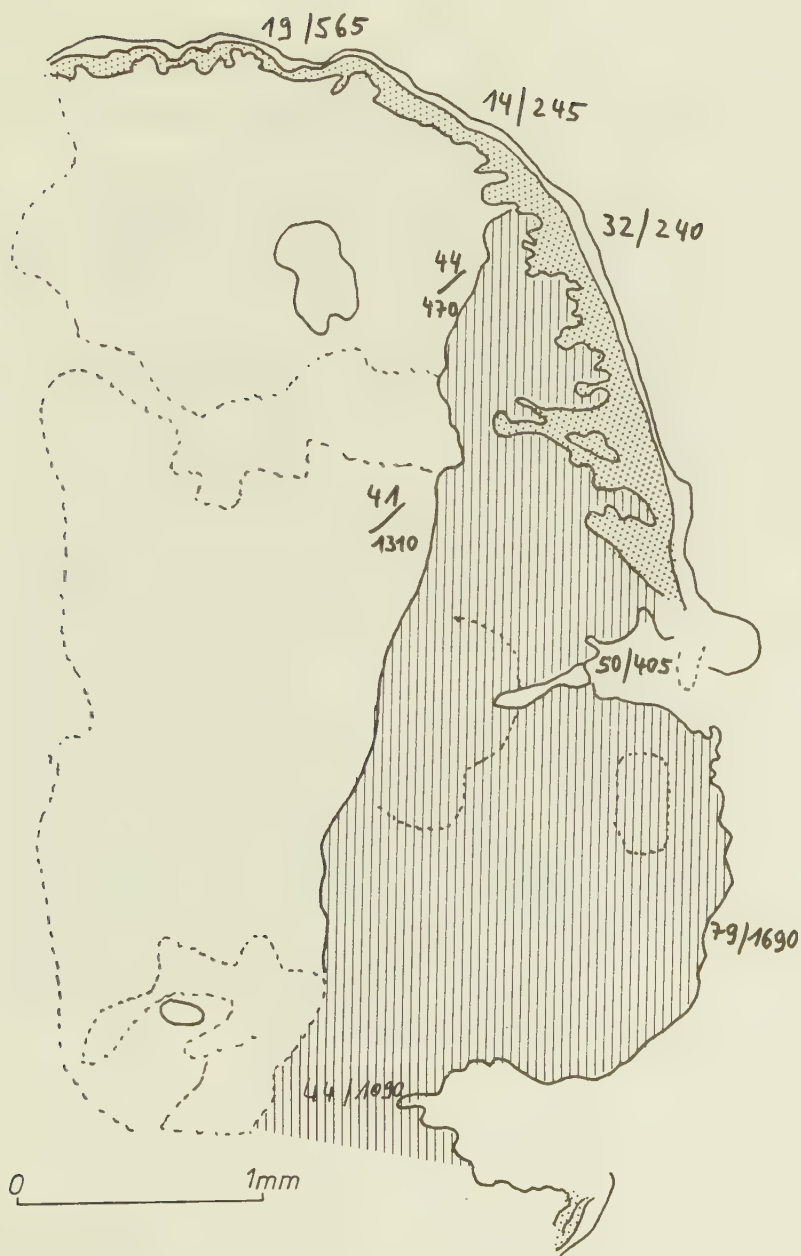


Abb. 23. Pat. L.A.

Patient: Ö. I., 39 Jahre, weiblich, Lokalisation:
Stirnmitte.

Histologie: Die Epidermis ist oberflächlich ulceriert. Darunter findet man ein dichtes, zelliges Infiltrat, teils fibrotisch durchsetzt, das die Subcutis durchwächst und bis an die Muskulatur heranreicht. Die Zellen zeigen im Randgebiet ein cuboidales Aussehen mit mäßig reichlichen Mitosen, viel Pigment und deutlicher Zellpolymorphie. Sie stehen mit der Epidermis in dichtem Zusammenhang und haben starke Zeichen der Grenzflächenaktivität. Die tiefergelegenen Zellen sind zum Teil spindelig und pigmentiert. Im obren Tumorbereich bildet sich ein bandförmiges Rundzelleninfiltrat aus.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: In den weit ausgedehnten Tumorbereichen findet man eine eher gleichmäßige Markierung von 3 %. Im äußeren Hautbereich und Restepithel sinkt der Markierungsindex der Tumorzellen auf Werte von 2 % und darunter. Ein bevorzugter Kapillarbereich ist nicht nachweisbar. Das Abwehrinfiltrat ist zu 1 - 2 % markiert.

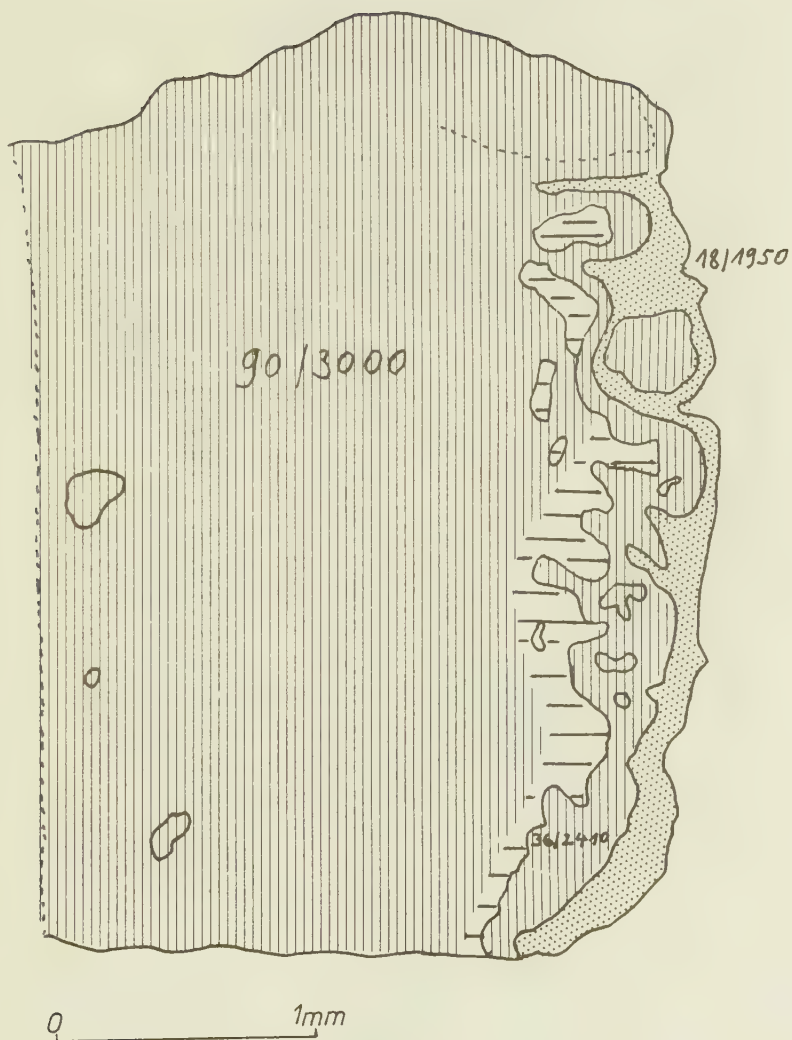


Abb. 24. Pat. Ö.l.

Patient: R. J., 68 Jahre, weiblich, Lokalisation:
rechte Mamma.

Histologie: Es handelt sich hier um mehrere sub- und intraepidermal gelegene Knoten, die durch schmale epidermale Zonen von einander abgegrenzt sind. Es finden sich aggregierende, sehr polymorphe, zum Teil auch mehrkernige Zellen mit vereinzelt Mitosen. Man erkennt vermehrte braune Pigmentablagerung und teilweise nävoide Zelltypen. Unter den Tumorbereichen erstreckt sich ein knotenförmig angeordnetes entzündliches Infiltrat.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: Die Tumorknoten zeigen einen engen Schwankungsbereich von 1,0 % bis 1,5 % markierter Zellen, mit einem Mittelwert von 1,3 %. Die darüberliegende, zum Teil tumorös veränderte Epidermis ist mit 6 % recht hoch markiert. Zum Teil erkennt man deutlich alveoläre Anordnungen nävoider Zellen, die jeweils von Kapillaren umgeben sind. In diesen Fällen finden sich die einzeln liegenden markierten Zellen nicht selten am Rand dieser Strukturen, der Kapillare zugewandt. Das Abwehrinfiltrat ist mit unter 1 % recht schwach markiert.

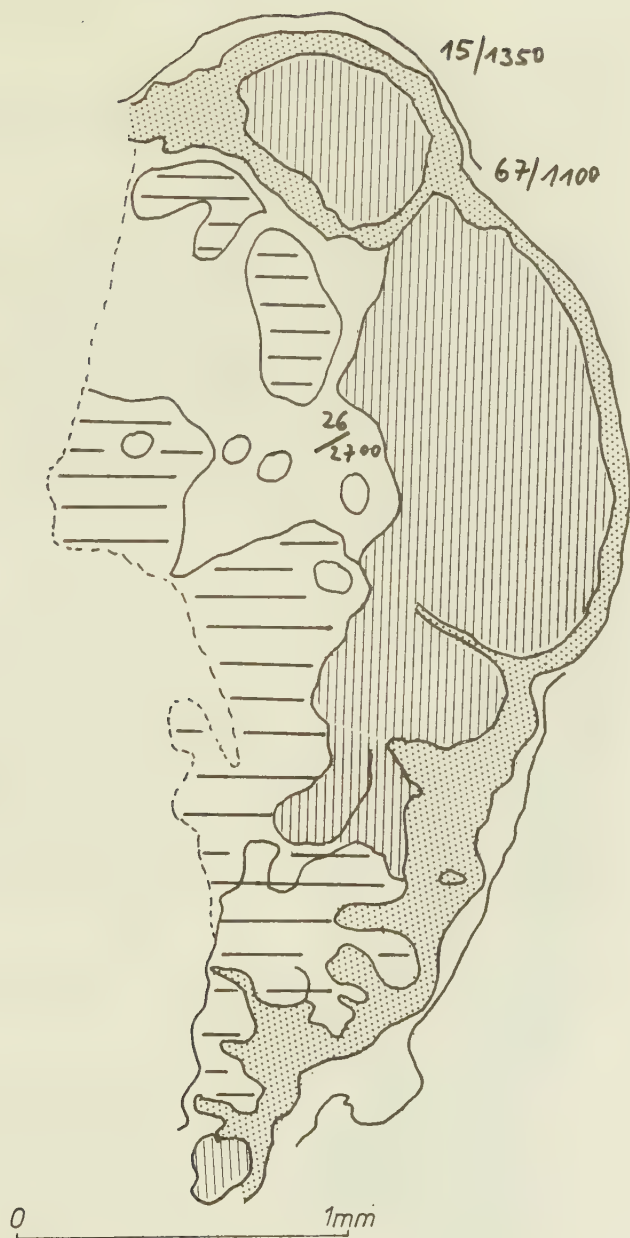


Abb. 25. Pat. R.J.

Patient: H. E., 29 Jahre, weiblich, Lokalisation:
linker Oberschenkel.

Histologie: An der dermoepidermalen Grenze, zum Teil auch intraepidermal, größtenteils aber subepidermal, finden sich einzeln stehende oder in Gruppen angeordnete Tumorzellen. Diese haben alveoläre Struktur mit unregelmäßigen oder rundlich geformten Kernen und pigmententhaltendem Cytoplasma. Man erkennt eine transepidermale Pigmentausschleusung und vereinzelt Mitosen. Am Rande der Tumorzellkomplexe sieht man ein lymphocytäres Abwehrinfiltrat.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: In den großen subepidermalen Tumorbereichen findet man einen mittleren Markierungsindex von 2,0 %. An der dermoepidermalen Grenzzone zeigt sich eine stets höhere Markierung von 3 - 4 %. In Kapillarnähe läßt sich kein verändertes Markierungsverhalten nachweisen. Das Abwehrinfiltrat liegt mit ca. 1 - 5 % in einem großen Streubereich markierter Zellen.



Abb. 26. Pat. H.E.

Patient: E. C., männlich, 39 Jahre, Lokalisation:
Schulter-Nackenregion.

Histologie: Unmittelbar unter der zum Teil verschmälerten Epidermis befinden sich Tumorzellkomplexe mit einer ausgesprochenen Zellpolymorphie und atypischen Mitosen. Die zum Teil nävoiden Zellen sind mehr vom cuboidalen als vom fusiformen Typ. Sie enthalten auf dem vorliegenden Schnitt nur wenig Pigment. Am Rande sieht man ein mäßig ausgeprägtes Abwehrinfiltrat aus lymphoidzelligen Elementen.

Diagnose: Primär knotiges malignes Melanom.

Autoradiogramm: Der große Tumorknoten weist 2 - 5 % markierte Zellen auf, im Mittel sind es 3,6 %. Auffallend ist wieder die stark markierte, tumorös veränderte Epidermis über dem Knotenbereich mit einem Wert von 6,8 %. Im kapillären Bereich häufen sich markierte Zellen nicht. Das Abwehrinfiltrat ist zwischen 0,5 % und 2 % markiert.

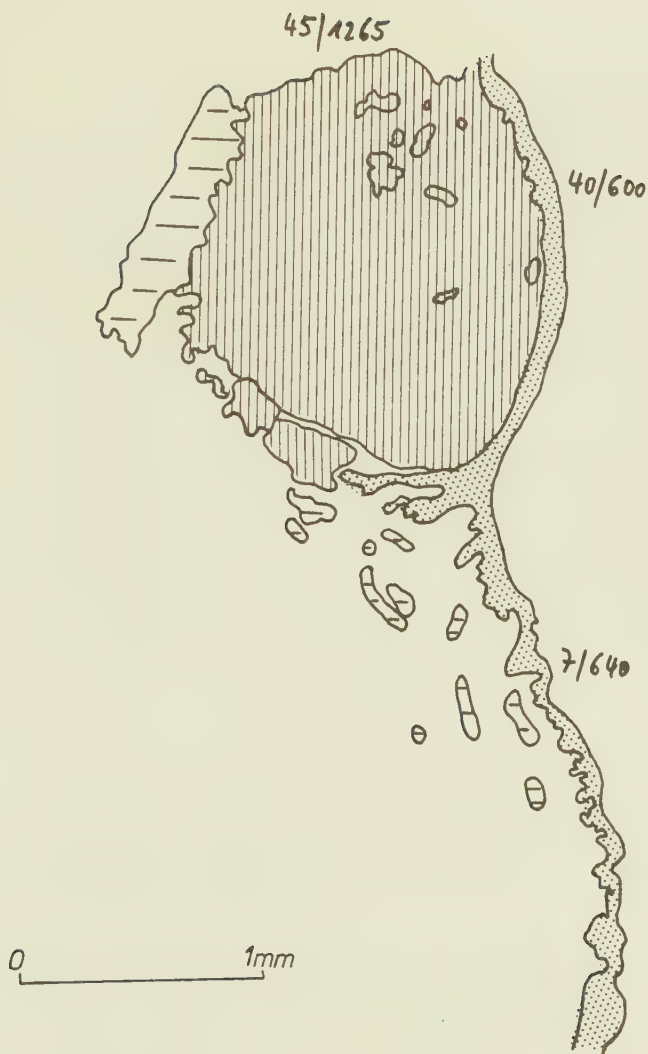


Abb. 27. Pat. E.C.

4. Diskussion

4.1. Allgemeine Proliferationskinetik der Epidermis:

Die Epidermis des Menschen ist ein morphologisch besonders übersichtlich geordnetes Wechselgewebe mit regelmäßigem Zellumsatz. Die Zellproduktion erfolgt in den Zellen des stratum basale. Eine Basalzelle teilt sich in zwei Tochterzellen, von denen im Mittel eine im stratum basale bleibt und die andere in die oberen Zellschichten hinaufwandert, um zu keratinisieren. Der tägliche Zellverlust in der oberen Hornschicht wird durch eine entsprechende Basalzellproliferation kompensiert. Die Transitzeit von der Neubildung einer Basalzelle bis zu ihrem Verlust als verhornte Zelle an der Oberfläche hängt sowohl von der Zellproliferationsrate als auch von der Epitheldicke ab und beträgt durchschnittlich 27 Tage (15).

Um eine Teilung durchführen zu können, muß die Basalzelle zunächst ihr Chromosomenmaterial replizieren, d.h. Desoxyribonucleinsäure (DNA) synthetisieren, um dieses an die beiden Tochterzellen weiterzugeben. Dieser Prozess, S-Phase genannt, dauert in der Epidermis ca. 16 Stunden (Abb.28). Die nächsten Stunden (G_2 -Phase) dienen der Vorbereitung der eigentlichen Mitose: "M-Phase". Nach einer gewissen Zeit (G_1 -Phase) können die in der Mitose entstandenen neuen Zellen dann in eine neue S-Phase eintreten. Diese sich wiederholende Aufeinanderfolge von G_1 -, S-, G_2 - und M-Phase wird als "Zellzyklus" bezeichnet.

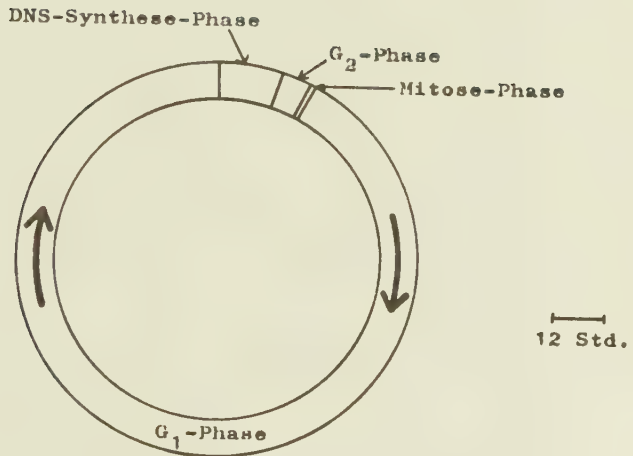


Abb. 28 Zellzyklus einer normalen Epidermiszelle nach Frost und Weinstein (23). Zyklusdauer 308 Stunden.

Die Dauer der verschiedenen Zellzyklusphasen ist für die verschiedenen Gewebe unterschiedlich. Für die Epidermis werden in der Literatur folgende Werte angegeben (nach Frost und Weinstein):

Gesamtzyklus	308 h
G ₁ -Phase	284 h
S-Phase	16 h
G ₂ -Phase	6-8 h
M-Phase	1 h

Aus den Daten von Frost und Weinstein läßt sich als Verhältnis der S-Phasendauer zur Gesamtzellzyklusdauer ein Markierungsindex von 5 % berechnen. Die eigenen Werte liegen bei 2 - 3 %. Die Unterschiede könnten auf verschiedenen Auswertungskriterien, Lokalisationen und Methoden beruhen.

4.2. Allgemeine Proliferationskinetik von Tumoren:

Aus zellkinetischer Sicht zeichnen sich Tumore dadurch aus, daß die Zellproduktion durch einen Zellverlust nicht mehr vollständig ausgeglichen wird. Die Zellmasse erfährt einen ständigen Zuwachs. Speziell für menschliche Tumore ist bekannt, daß die Zellneubildung dabei meist von einem relativ kleinen Prozentsatz von Tumorzellen ausgeht, die morphologisch nicht von ruhenden Zellen zu unterscheiden sind. Diese Zellfraktion wird als growth fraction bezeichnet. Einen gewissen Anhalt sowohl über die Größe der growth fraction, wie über die topographische Anordnung der proliferierenden Zellen erhält man bereits durch eine einmalige Markierung, wie sie durch die in-vitro Inkubation stattfindet.

Da der Markierungsindex, d.h. der Anteil markierter Zellen als Prozentsatz der gesamten Tumorzellpopulation, abgesehen von der growth fraction, auch noch von der relativen Dauer der S-Phase abhängt, ist eine quantitative Bestimmung

der growth fraction auf diesem Wege nicht möglich. Die markierten Zellen können jedoch als die Teilpopulation angesehen werden, die während einer Zeitspanne, die der S-Phase entspricht, die Mitose durchläuft und sich dabei verdoppelt. Hieraus errechnet sich die stündliche Zellproduktionsrate (P) nach der Gleichung:

$$P = \frac{\text{Markierungsindex}}{\text{S-Phase} \times \lambda}$$

(λ bezeichnet einen Korrekturfaktor (Steel 1968) für exponentielles Wachstum und Alterverteilung der Zellpopulation; sie wird im folgenden mit 0,8 angenommen), z.B. Markierungsindex 6 %, Synthesedauer 14 Stunden, stündliche Zellproduktionsrate 0,5 %. Eine Auswertung der eigenen Daten unter diesem Gesichtspunkt erfolgt in Tabelle 2 .

Im Gegensatz zur Zellneuproduktion ist eine direkte Bestimmung des Zellverlustes nicht möglich. Der Zellverlust erfolgt meist mikroskopisch unsichtbar durch schwer identifizierbare Einzelzellnekrosen und durch Abschwemmung von Tumorzellen aus dem Zellverband (Metastasierung!). Er kann andererseits auch von gut differenzierenden Karzinomen auf dem Wege einer Verhornung oder auch häufig in Form einer Massennekrose erfolgen. Am Material der Melanome ist ein sichtbarer Zellverlust am ehesten bei den oberflächlich spreitenden malignen Melanomen (Pigmentdurchschleusung) zu registrieren. Der Zellverlust wird als Diskrepanz zwischen der Zellproduktion und der daraus berechneten potentiellen Verdopplungszeit und der klinisch tatsächlich beobachteten Größenzunahme definiert.

4.3. Methoden und Ergebnisse proliferationskinetischer Studien an menschlichen Tumoren:

Beim Menschen sind die Möglichkeiten, die Proliferationskinetik von Tumoren durch radioaktive Markierung zu studieren, selbstverständlich limitiert. Bei Tumoren kleinerer Versuchstiere ist die Methode der Wahl die in-vivo Markierung, d.h. die parenterale Injektion von Tritium-Thymidin. Diese Methode ist beim Menschen nur in ganz wenigen Fällen anwendbar gewesen, insbesondere bei einigen Studien der Gruppe um Tubiana (22) an großen Basaliomen und der Gruppe um Shirakawa (16) an multiplen Hautmetastasen von malignen Melanomen.

Neben dieser systemischen Anwendung von Tritium-Thymidin wurde von verschiedenen Autoren, darunter von Young und de Vita (25), die Methode der intraläsionalen Injektion von Tritium-Thymidin verwendet, wobei die Belastung des ganzen Körpers durch die radioaktive Markierung natürlich geringer, aber die Belastung durch die wiederholten Biopsien selbstverständlich genauso gegeben ist. Mit dieser Methode lassen sich im optimalen Fall die einzelnen Zellzyklusparameter, die Wachstumsfraktion usw., bestimmen. In der Regel ist es aber nicht möglich, genügend viele Biopsien zu gewinnen, so daß die Streubreite der einzelnen Werte zu groß und deren Aussagekraft relativ gering wird.

Neben dieser in-vivo Markierung und anschließender Serienbiopsie hat sich in der letzten Zeit eine in-vitro Methode durchgesetzt, bei der Biopsie-

material unter standardisierten Bedingungen in-vitro markiert und dann der Markierungsindex bestimmt wird (Steel 1966, Rajewski 1966, 13, 17). Diese in-vitro Methode hat jedoch einige prinzipielle Schwierigkeiten. Es ist bekannt, daß die Sauerstoffpenetration in das Gewebe bei der in-vitro Methode begrenzt ist. Nur ein schmaler Randsaum eines Gewebestückchens wird vom Sauerstoff durchdrungen, weil er von den proliferierenden Zellen metabolisiert wird. Bei unseren Untersuchungen wurde deshalb ein Verfahren angewandt, das diese Schwierigkeiten weitgehend ausschaltet. Es beruht auf der Feststellung, daß man dann eine ausreichende Oxygenierung aller Zellen erreicht, wenn man anstatt der üblicherweise verwendeten Tumorstückchen von 1 mm Kantenlänge dünne Gewebescheibchen inkubiert. Da Sauerstoff das Gewebescheibchen von beiden Seiten her durchdringt, darf seine Dicke höchstens das Zweifache der kritischen O_2 -Diffusionsreichweite (Rajewski 1966) im Gewebe betragen. Aufgrund dieser Überlegung sind die Gewebescheibchen zwischen 400 bis maximal 500μ zu halten. Wir verwendeten Scheibchen von ca. 370μ . Die technischen Einzelheiten wurden im Kapitel über "Material und Methoden" beschrieben.

Mit dieser von Kummermehr (1975) standardisierten Methode erreicht man eine homogene Markierung des ganzen Scheibchens. Es treten somit keine Bereiche im Präparat auf, wo aufgrund des Sauerstoffmangels der Einbau des Tritium-Thymidins ausbleibt. Mit dieser Methode gewinnt man die

gleiche Information über die Zahl und Topographie DNA-synthetisierender Zellen, wie bei der Markierung über den Blutweg.

Die meisten Untersuchungen über die Proliferationskinetik menschlicher Tumore wurden bisher mit markierten quaderförmigen Gewebestückchen durchgeführt, wobei fast alle menschliche Tumortypen inkubiert und ausgewertet worden sind. Eine Zusammenstellung der bisher veröffentlichten Daten findet sich z.B. bei Klein und Mitarbeiter (1973). Diese Ergebnisse sind allerdings mit beträchtlichen Unsicherheitsfaktoren behaftet (Denekamp et al. 1973).

Untersuchungen über die Zellzyklusphasen mit der aufwendigen Methode "markierter Mitosen" (PLM) (Quastler und Sherman 1959) wurden bisher nur von drei Arbeitsgruppen durchgeführt. Die Ergebnisse sind von Tübiana (1972) dargestellt worden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Generationszeiten menschlicher Tumorzellen zwischen 24 Stunden und 5 Tagen und die Markierungsindices von 0,1 % bis 30 % variieren (Malaise et al. 1973, 12)

4.4. Proliferationskinetik des malignen Melanoms:

In der Literatur sind bis jetzt nur zwei Arbeiten zur Proliferationskinetik menschlicher maligner Melanome bekannt. Shirakawa et al. (16) untersuchten die Zellkinetik von drei Hautmetastasen präfinaler Melanomfälle nach intravenöser Injektion von Tritium-Thymidin. De Vita und Young (25) untersuchten die PLM-Kurve nach intratumoraler Injektion von ^3H -TdR in Hautmetastasen präfinaler Melanomfälle. Beide Arbeiten

konnten Mittelwerte der Generations- und Zellzykluszeiten und Wachstumsfraktion liefern. Dagegen waren nur begrenzte Aussagen über das räumliche Proliferationsmuster dieses Tumors möglich. Untersuchungen über das Proliferationsmuster menschlicher primärer maligner Melanome liegen bis jetzt nicht vor.

4.5. Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse: Im Anschluß an die vorausgehenden Ausführungen über die allgemeine Proliferationskinetik von Tumoren sollen auf Grund der eigenen Ergebnisse Berechnungen der kinetischen Parameter primärer maligner Melanome durchgeführt werden. Besonders geeignet sind hierfür die Daten der primär knotigen malignen Melanome.

Darauf folgt eine eingehende Besprechung der Besonderheiten der einzelnen Melanomtypen bezüglich der räumlichen Verteilung der Zellproliferation.

4.5.1. Zellkinetische Berechnung: In Tabelle 2 sind die autoradiographischen Ergebnisse, aufgegliedert in die drei Melanomformen, zusammengefaßt. Für jeden Fall wurde ein mittlerer Markierungsindex (LI) bestimmt. Dieser errechnet sich als prozentualer Anteil der markierten Melanomzellen an allen gezählten Melanomzellen in denselben Arealen; wenn z. B. in einem Schnitt 50 markierte Melanomzellen gefunden wurden und 1000 markierte plus unmarkierte Melanomzellen, so beträgt der Markierungsindex (LI) 5 %.

Zunächst wurde hieraus die "stündliche Zellproduktionsrate" (s. S.75) bestimmt. Aus ihr läßt sich nach folgender Gleichung die potentielle Tumorverdopplungszeit T_P ableiten.

$$T_P = \frac{100}{\text{stündliche Zellproduktionsrate}} \quad (t)$$

Für die S-Phasendauer in diesen Tumoren wurde ein einheitlicher Wert von 21 Stunden angenommen (Shirakawa et al.). Unter Einbeziehung des Korrekturfaktors λ (s. S.75) erhält man folgende Formel:

$$T_P = \frac{100 \times 21 \times \lambda}{LI} = \frac{100 \times 16,8}{LI}$$

Abbildung 29 zeigt die Häufigkeitsfunktionen der potentiellen Verdopplungszeiten von knotigen malignen Melanomen aufgetragen im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz. Sie wird mit den klinischen Verdopplungszeiten von 14 Lungenmetastasen des malignen Melanoms, untersucht von Trott und Mitarbeiter (21), verglichen. Unter der Annahme, daß der LI der Lungenmetastasen vergleichbar hoch und ähnlich verteilt ist wie in Primärtumoren, läßt sich aus einem Vergleich der Medianwerte der Zellverlustfaktor Φ aus diesen beiden Kurven berechnen. Dies erfolgt nach einer von Steel 1969 angegebenen Formel:

$$\Phi = 1 - \frac{T_P}{T_D} = 0,4;$$

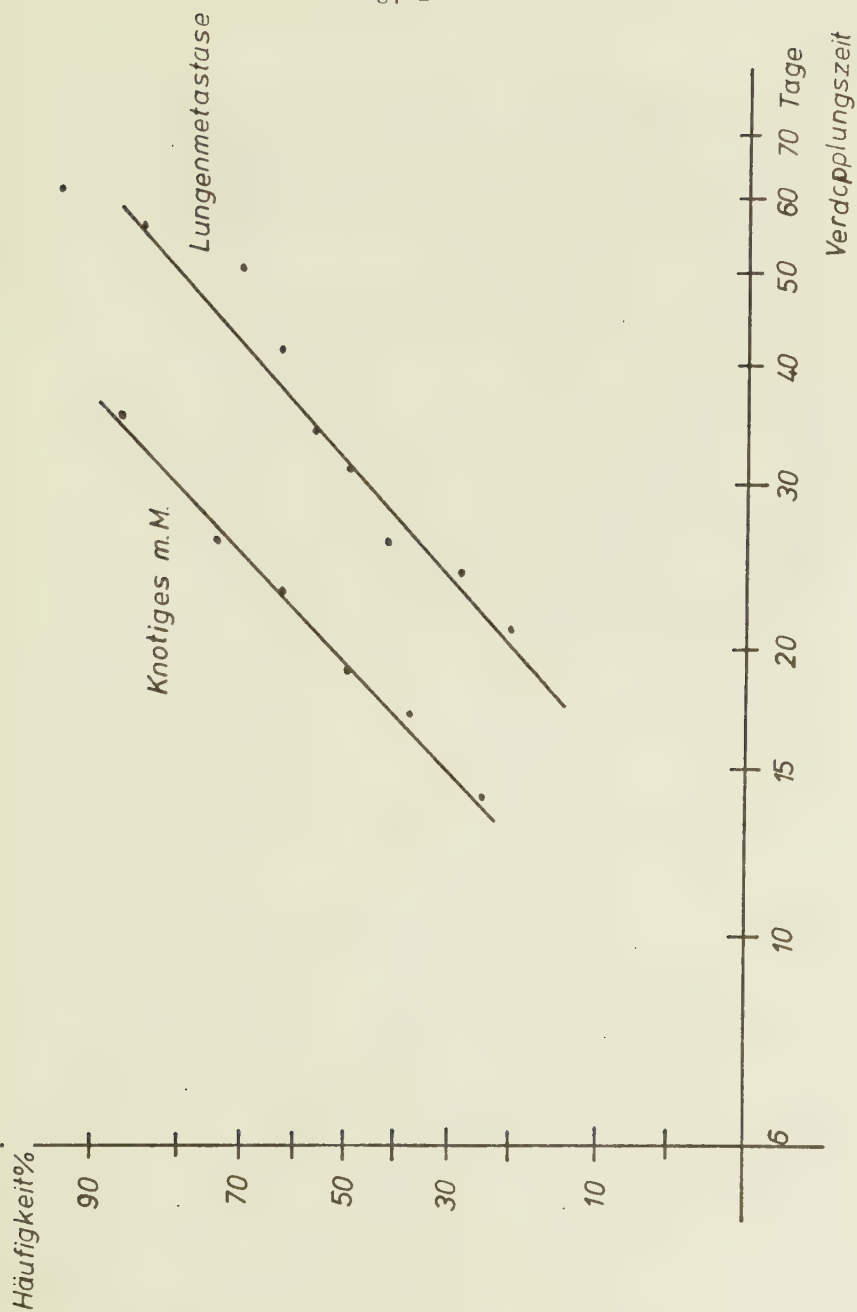


Abb. 29. (aus Trott K-R., Heinze H.G.: persönliche Mitteilung)

Für menschliche Tumoren sind im allgemeinen sehr viel höhere Werte gefunden worden. Der Wert von 0,4 liegt damit bedeutend niedriger als der anderer menschlicher Tumoren, z. B. bei hochdifferenzierten Karzinomen (Iversen, Refsum 1969), wo er zum Teil 0,95 übersteigt.

Es bleibt zu zeigen, daß die gemachte Annahme der Vergleichbarkeit des LI in Primärtumoren und der Metastasen richtig ist. Falls der LI in der Metastase wesentlich höher sein sollte, würde sich ein höherer Zellverlustfaktor errechnen. Die klinische Verdopplungszeit der Primärtumoren ist nur schwierig und unsicher zu bestimmen. Andererseits ergibt sich selten die Möglichkeit den LI von Lungenmetastasen des malignen Melanoms zu untersuchen.

Tabelle 2

Mittlerer Markierungsindex und abgeleitete Proliferationsparameter für alle angewandten Fälle:

	Patient	Markierte Zellen	LI %	stdl. Zellprod.-rate	pot.Ver-dopplungszeit
MCP	A. O.	43/1740	2,5 %	0,15 %	28 Tage
	E. J.	123/5310	2,3 %	0,14 %	30 "
	R. K.	125/2900	4,1 %	0,24 %	17 "
	R. V.	257/7450	3,5 %	0,21 %	20 "
	I. E.	52/4600	1,2 %	0,07 %	58 "
	L. C.	115/3980	2,9 %	0,17 %	24 "
	Mittelwert		2,75 %		30,0 "
oberflächl.spreit. MM	G. E.	127/2660	5,0 %	0,30 %	14 "
	J. E.	167/5090	3,3 %	0,20 %	21 "
	W. J.	59/3100	1,8 %	0,11 %	39 "
	H. R.	123/6270	1,9 %	0,11 %	37 "
	H. K.	94/2085	4,5 %	0,27 %	16 "
	R. K.	51/3345	1,5 %	0,09 %	47 "
	B. B.	196/4870	3,9 %	0,23 %	18 "
	W. C.	34/2120	1,9 %	0,11 %	37 "
	S. W.	170/8500	2,0 %	0,12 %	35 "
	Mittelwert		2,9 %		29,4 "
knotiges MM	B. G.	487/4050	12,1 %	0,72 %	6 "
	T. J.	355/13850	2,7 %	0,16 "	26 "
	G. R.	107/4740	2,2 %	0,13 %	32 "
	L. A.	331/6640	5,0 %	0,30 %	14 "
	Ö. I.	90/3000	3,0 %	0,18 %	23 "
	R. J.	61/4700	1,3 %	0,08 %	54 "
	H. E.	28/1380	2,0 %	0,12 %	35 "
	E. C.	92/2500	3,7 %	0,22 %	19 "
	Mittelwert		4,0 %		26,2 "

4.5.2. Regionale Verteilungsmuster der Zellproliferation bei der Mcp und beim malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp: Das wesentliche Substrat der Mcp ist die Proliferation von prämaligen (anaplastischen) melanocytischen Zellen innerhalb des Epidermisgefüges und der Haarfollikel. Ähnlich wie in der normalen Epidermis dürfte ein weitgehender Zellverlust durch die Schichten der Epidermis nach außen erfolgen. Dies würde die zum Teil jahre- und jahrzehntelangen klinischen Verläufe (Tab. 1) erklären.

Von den 4 Fällen einer Mcp zeigen drei einen mittleren LI von 2,3 - 3,5 %. Schweißdrüsen und Haarbälge sind stellenweise doppelt so hoch markiert wie die übrige Epidermis.

Abgesehen von dem einen Fall mit dem höheren LI von 4,1 % zeigt die langsam wachsende Mcp keine oder nur eine geringfügige Steigerung markierter Zellen im Vergleich zur gesunden Epidermis.

Beim Fall R. K. zeigt sich eine überdurchschnittliche Markierung von 4,1 %. Auffällig sind hier mehrere Epitheldefekte bis zu flachen Ulcerationen. In der unmittelbaren Umgebung der Defekte zeigt die Epidermis höhere LI. Gegen die Möglichkeit eines Artefaktes spricht, daß vergleichbare Befunde auch beim in-vivo Einbau in der ulcerierten Magenschleimhaut gefunden wurden (26).

Die zwei Fälle mit dem sekundär knotigen malignen Melanom auf dem Boden einer Mcp lassen keine Erhöhung des Markierungsindex gegenüber den vier Fällen mit einer Mcp erkennen. Beim Fall I. E. liegt die Markierung mit 1,2 % sogar unter dem

Durchschnitt. Der zweite Fall L. C. mit dieser Melanomform bei einem durchschnittlichen LI von 2,9 % zeigt darüber hinaus noch einige Besonderheiten. Auf weiten Strecken findet sich eine Tumormarkierung von 1 % und darunter. Beschränkt auf einen "heißen" Knoten am Ende des Schnittes erkennt man jedoch einen Markierungsindex von ca. 5 %.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sowohl die Mcp wie das maligne Melanom auf dem Boden einer Mcp Tumoren mit einer geringen Proliferationsaktivität sind als die übrigen Melanomformen. Die errechneten potentiellen Tumorverdopplungszeiten für diese sechs Fälle liegen dennoch immerhin zwischen 17 und 58 Tagen. Die klinisch gefundenen langen Wachstumsverläufe von Jahren bis Jahrzehnten (Tab. 1) lassen sich demnach nur durch einen außerordentlich hohen Zellverlust erklären.

4.5.3. Regionale Verteilungsmuster der Zellproliferation beim oberflächlich spreitenden malignen Melanom:

Als wesentliches Substrat findet man beim oberflächlich spreitenden malignen Melanom in der Epidermis "pagetoide" Zellkomplexe von Melanocyten, die alle gleichartig maligne erscheinen ohne auffällige Polymorphie. Die Ausbreitung erfolgt hauptsächlich horizontal und nur zum Teil in der Tiefe.

In neun solcher Fälle findet sich ein durchschnittlicher LI von 1,5 - 5 %. Meistens sind die markierten Zellen regelmäßig verteilt und nur gelegentlich nahe der dermo-epidermalen Grenze gehäuft. Dies wird im Fall S. W. ersichtlich, in dessen Schnitt die markierten Zellen durch schwarze Punkte eingetragen sind.

Der horizontale Ausbreitungsmodus dieser Melanomform spiegelt sich nicht generell in einer höheren proliferativen Aktivität der Randzone gegenüber dem Zentrum wieder. Bei den Fällen G. E., H. R., H. K. und R. K. wurde eine Erhöhung des LI an den seitlichen Tumorrändern um ca. 1 - 3 % festgestellt. Bei den übrigen Fällen war andererseits das Zentrum etwas höher und die Ränder durchschnittlich oder unterdurchschnittlich markiert. Diese Ergebnisse legen den Verdacht nahe, daß die intraepidermale Ausbreitung des oberflächlich spreitenden malignen Melanoms nicht nur durch invasives Wachstum aus der Randzone in die normale Epidermis erfolgt.

Die aus Tabelle 2 errechneten Tumorverdopplungszeiten des oberflächlich spreitenden malignen

Melanoms liegen bei 14 - 47 Tagen, mit einem Mittelwert von 29,4 Tagen. Im Vergleich zur Mcp proliferiert dieser Tumor kaum schneller. Die klinischen Krankheitsverläufe von 1 - 5 Jahren (Tab. 1) lassen sich demnach wie bei der Mcp nur durch hohe Zellverluste erklären.

Das sub-, selten intratumoral gelegene entzündliche Abwehrinfiltrat ist zu 0 - 4 % markiert.

4.5.4. Regionale Verteilungsmuster der Zellproliferation beim knotigen malignen Melanom: Während bei der M_{cp} und beim oberlächlich spreitenden malignen Melanom erst in späteren Tumorstadien Tiefenwachstum und Knotenbildungen vorkommen können, ist dies beim knotigen malignen Melanom von Anfang an der Fall. Dieser Tumortyp zeichnet sich durch ein geringes intraepidermales und ein starkes intracoriales Wachstum aus. Neben großen Epitheloidzellen kommen spindelige und kleine Zellen vor. Beim knotigen malignen Melanom sind die klinischen Wachstumszeiten von Monaten bis zu zwei Jahren (Clark) am kürzesten und die Prognose am schlechtesten im Vergleich zu anderen Melanomformen.

In unserem Patientengut befinden sich acht solcher Fälle. Tabelle 2 enthält die gefundenen LI, die in einem weit gestreuten Bereich von 1,3 - 12,1 % liegen. Die errechnete mittlere Tumorverdopplungszeit beträgt 26,2 Tage, wobei die klinische Tumorverdopplungszeit ca. 1 - 3 Monate ausmacht. Der Zellverlust dürfte hier demnach niedriger sein als bei den vorher besprochenen Melanomformen.

Das Präparat des Patienten B. G. mit der höchsten Markierung (12,1 %) ist von großer Ausdehnung mit dicken Tumorknoten. Die cuboidalen Zellen sind trabekulär und alveolär angeordnet. Auf weiten Strecken verteilen sich die proliferierenden Zellen ziemlich gleichmäßig sowohl in zentralen als auch in peripheren Gebieten.

Diese Anordnung proliferierender Zellen wurde beim knotigen malignen Melanom am häufigsten gefunden. Besonders in kleineren Tumoren, wo die

ganze Tumorausbreitung überblickt werden kann, bemerkt man keinen Anstieg proliferierender Zellen in der Peripherie.

Unsere Präparate mit einem knotigen malignen Melanom weisen sich durch besonders reichliche Zellpolymorphismen aus. Epitheloide, spindelige und kleine Zelltypen treten meist nebeneinander im selben Schnitt auf. Eine Relation zwischen einer dieser Zelltypen und deren proliferativer Aktivität konnte nicht nachgewiesen werden.

Ebenso ließ sich die Vermutung, kapillarnahe Tumorzellen würden wegen der besseren O_2 -Versorgung stärker proliferieren als kapillarferne Zellen, an unseren Präparaten meist nicht bestätigen. Nur im Fall R. J. kann man gelegentlich einen höheren LI um die Kapillaren erkennen.

Dagegen sind in einigen Präparaten der hohe LI in der verdickten, meist nicht infiltrierten Epidermis sehr auffällig. Beim Fall T. J. findet man LI bis 15 %. Das knotige maligne Melanom mit seiner intracorporalen Wachstumsausbreitung dürfte einen starken Reiz auf die zunächst unveränderte Epidermis ausüben. Die Tumoraktivität und die sich vergrößernde Oberfläche veranlassen die Epidermis zu stärkerer Proliferation. So ist es zu verstehen, daß die Epidermis trotz fehlender oder nur sekundär verursachter Infiltration eine starke Proliferationsaktivität zeigt.

Das meist sub- oder auch intratumoral gelegene entzündliche Abwehrinfiltrat ist mit einem LI von 0,5 - 2 %, selten darüber, recht schwach markiert.

5. Zusammenfassung

Die Aufgabenstellung unserer Arbeit ist es, Einblicke in das Proliferationsverhalten menschlicher maligner Melanome zu erhalten. Bei unseren Untersuchungen an 23 Melanomfällen aus der dermatologischen Universitätsklinik München wird eine im Strahlenbiologischen Institut von Neuherberg entwickelte und modifizierte autoradiographische Technik angewandt. Ca. 400 μ dicke Tumorscheibchen werden in Tritium-Thymidin inkubiert. Die angefertigten Autoradiogramme können nach ihrem Proliferationsverhalten untersucht werden.

Aufgeteilt in die drei Formen des malignen Melanoms (malignes Melanom auf dem Boden einer M_{cp}, oberflächlich spreitendes malignes Melanom und knotiges malignes Melanom) ergeben sich Unterschiede im Proliferationsverhalten. Das anamnestisch langsam verlaufende maligne Melanom auf dem Boden einer M_{cp} zeigt auch die geringsten LI-Werte. Etwas stärker proliferiert das oberflächlich spreitende maligne Melanom und das knotige maligne Melanom mit der kurzen klinischen Anamnese zeigt erwartungsgemäß die höchste durchschnittliche Wachstumstendenz.

Jedoch handelt es sich insgesamt um eine gering erhöhte Proliferationsrate des Tumors im Vergleich zum Gesunden, denn nur in Ausnahmefällen oder -bezirken zeigt sich ein deutlicher Proliferationszuwachs. Ebenso ist im Einzelfall nicht zu entscheiden, um welchen Melanotyp es sich handelt. Innerhalb der drei Melanotypen streuen die Proliferationswerte ziemlich stark, sodaß es zu Überlappungen der Melanomformen kommt.

In unserem begrenzten Untersuchungsmaterial konnte auch keine Korrelation zwischen Zelltyp und durchschnittlichem LI-Wert abgeleitet werden. Auffallend ist in den räumlichen Mustern die unwesentlich erhöhte proliferative Aktivität in invasiv wachsenden Tumoren und besonders auch an Invasionsfronten. Das oberflächlich spreitende maligne Melanom läßt trotz seiner zentrifugalen Ausbreitung keine ansteigende proliferative Rate in den peripheren Bereichen, d. h. am Übergang ins Gesunde, erkennen. Typische Proliferationsmuster für bestimmte Tumormformen oder Zelltypen an denen man den Melanomtyp erkennen könnte, werden somit wider Erwarten nicht nachgewiesen.

6. Literatur

- (1) Braun-Falco, O.: Chirurg 45, 345-356 (1974)
- (2) Clark, W. H., From, L., Bernardino, E. A., Mihm, M. C.: The histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 29, 705 (1969)
- (3) Clark, W. H., Mihm, M. C.: Moles and malignant melanoma. In: Dermatology in General Medicine. p. 491, Edit. by Th. Fitzpatrick et al. New York: MacGraw Book 1971
- (4) Frindel, E., Malaise, E. and Tubiana, M.: Cell Proliferation Kinetics in Five Human Solid Tumors. Cancer 22, 611-620 (1968)
- (5) Hagemann, R. R. and Schiffer, L. M.: Cell Kinetics Analysis of a Human Melanoma in Vitro and in Vivo-Vitro. Brit. J. Cancer, Vol. 47, No. 3, 519-524 (1971)
- (6) Hamperl, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Hrsg. v. Eder, M. und Gedigk, P., 724 (1974)
- (7) Iversen, O. H.: Kinetics of Cellular Proliferation and Cell Loss in Human Carcinoms. Europ. J. Cancer Vol. 3, pp 389-394 (1967)
- (8) Kalkhoff, K. W., Kühnl-Petzoldt, Chr.: Zur Abgrenzung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh vom superficial spreading melanoma und zur Klassifikation der Melanome. Hautarzt 24, 463 (1973)

- (9) Keining, E., Braun-Falco, O.: Dermatologie und Venerologie. München: J. F. Lehmann 2. Aufl. 1969

- (10) Korting, G.W.: Die Haut im Alter und Ihre Krankheiten, 132-136 (1973)

- (11) Korting, G. W.: Über Klinik und Therapie der Melanome. Dtsch. Ärztebl. 61, 367, 455, (1964)

- (12) Malaise, E., Chavandra, N. and Tubiana, M.: The Relationship Between Growth Rate, Labelling Index and Histological Type of Human Solid Tumors. Europ. J. Cancer Vol. 9, pp 305-312 (1973)

- (13) Rajewski, M. R.: In Vitro Studies of Cell Proliferation in Tumors - II. Europ. J. Cancer Vol. 1, pp 281-287 (1965)

- (14) Refsum, S. B. and Berdal, P.: Cell Loss in Malignant Tumors in Man. Europ. J. Cancer Vol. 3, pp 235, 236, Pergamon Press 1967

- (15) Rothberg, S., Crouse, R. G. and Lee, J. L.: Glycine C¹⁴ incorporation into the proteins of normal stratum corneum and the abnormal stratum corneum of psoriasis. J. invest. Derm. 37, 197 (1961)

- (16) Shirakawa, S., Luce, J. K., Tannock, I., Frei, E.: Cell Proliferation in Human Melanoma. The Journal of Clinical Investigation, Vol. 46, 1356 (1970)

- (17) Steel, Gordon: Cell Loss From Experimental Tumors. Cell Tissue Kinet. 1, 193-207 (1968)
- (18) Storck, H.: Zur Klinik und Therapie des malignen Melanoms. Hautarzt 21, 187 (1970)
- (19) Storck, H., Ott, F., Schwarz, K.: Haut. In: Handbuch der medizinischen Radiologie. Bd. 19/1, S. 161. Hrsg. v. Diethelm, L., et al. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1972
- (20) Tannock, I. F.: The Relation Between Cell Proliferation and the Vascular System in a Transplanted Mouse Mammary Tumor. Brit. J. Cancer, Vol. 22, 258-273 (1968)
- (21) Trott, K.-R., Heinze, H. G., persönliche Mitteilung.
- (22) Tubiana, M.: British Journal of Radiologie, 44, No. 521, 325-347 (1971)
- (23) Weinstein, G. D., Frost, P.: Cell Proliferation Kinetics in Benign and Malignant Skin Diseases in Humans. National Cancer Institute, Monographie No. 30, 230-236 (1972)
- (24) Wiskemann, A.: Zur Melanomentstehung durch chronische Lichteinwirkung. Hautarzt 25, 20-22 (1974)
- (25) Young, R. C., de Vita, V. T.: Cell Tissue Kinet 3, 285 (1970)
- (26) Brådyn, T.: Cell Proliferation in Walker Tumour Growing in the Stomach Wall. Cell Tissue Kinet. 8, 413-422 (1975)

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. Dr. O. Hug und Herrn Prof. Dr. O. Braun-Falco herzlichst danken.

Herrn Prof. Dr. S. Lukacs, Herrn Dr. Kummermehr und Herrn Priv. Doz. K.-R. Trott habe ich für die intensive Betreuung bei der Gestaltung der Arbeit ganz besonders Dank zu sagen.

Der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München und der dermatologischen Universitätsklinik, München, danke ich für die Möglichkeit, die vorliegenden Untersuchungen durchzuführen.

Lebenslauf

Am 18. März 1950 wurde ich als erster Sohn der Eheleute Friederike und Georg Enthammer in München geboren.

Mein Vater ist Gerbermeister und leitet zur Zeit mit meiner Mutter ein Hotel in Reit im Winkl.

In Grafing bei München besuchte ich die Volksschule und anschließend das Gymnasium im naturwissenschaftlichen Zweig. Im Jahre 1969 beendete das Abitur meine Schulzeit.

Ab 1970 studierte ich Medizin in München. Die Physikumsprüfung legte ich im Jahre 1972 ab, das Staatsexamen im Jahre 1975 und erhielt die Approbation im Jahre 1977.

Seit Januar 1978 leiste ich den Wehrdienst als Stabsarzt ab.

